Beiträge zur Physiologie der Sekretionsvorgänge.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi

einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Dr. med. Paul v. Liebermann,
Assistenten am physiologischen Institut.

Erlangen.
K. B. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Junge & Sohn.
1911.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154019_0047

Beiträge zur Physiologie der Sekretionsvorgänge.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi

einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Dr. med. Paul v. Liebermann,
Assistenten am physiologischen Institut.

Erlangen.
K. B. Hof- und Universitätsbuchdruckerei von Junge & Sohn.
1911.

Inhalt.

Seite

Einleitung 5

Über den Begriff der Arbeit eines Organes 6

Über die Arbeit der Sekretion 10

Über die Einflüsse, die die Intensität der Sekretion bestimmen 16

Über den Einfluß von CO_2-Einatmung auf die Sekretionsintensität des Speichels und des Pankreassaftes 19

Deutung der CO_2-Wirkung beim Pankreas, nebst Bemerkungen und Versuchen über den Ursprung der sauern und alkalischen Reaktion mancher Sekrete 34

Über die physiologische Bedeutung des Einflusses der CO_2-Einatmung auf die Speichelsekretion 46

Einleitung.

Ein Organismus, dessen Funktionen von Stoffen abhängen, die im Verlaufe des Stoffwechsels fast in allen Organen regelmäßig erzeugt werden, wird eine Reihe bemerkenswerter Vorzüge im Kampf ums Dasein genießen. Zunächst bietet eine solche „Abfallverwertung“ ökonomische Vorzüge; ferner wird dadurch Betriebsstörungen wirksam vorgebeugt, da es höchst unwahrscheinlich ist, dass die Bildung dieser Stoffe in allen Organen gleichzeitig versiegen sollte. Man denke sich etwa, dass Maschinenöl als Abfallstoff bei einem chemischen Betriebe gewonnen würde!

Weiter kann es vorkommen, dass zwischen der Intensität der in Rede stehenden Funktionen und der Intensität des Gesamtstoffwechsels ein Parallelismus wünschenswert erscheint; in diesem Falle wird die angedeutete Einrichtung als Regulationsmechanismus wirken müssen. In Anbetracht dieser biologischen Vorteile kann es uns nicht wundernehmen, wenn wir solche Einrichtungen bei Organismen, die sich behauptet haben, tatsächlich vorfinden.

Kohlendioxyd und Wasser gehören zu den hauptsächlichsten Abbauprodukten des Stoffwechsels und es ist wohlbekannt, welche Bedeutung beiden für eine ganze Anzahl physiologischer Funktionen zukommt — dem Wasser ja geradezu für alle. Es schien daher von Interesse, auch Drüsentätigkeiten darauf zu prüfen, ob sie, etwa ihrer Intensität nach, vom CO_2-Gehalte des Blutes abhängen.

Ich möchte mir erlauben, dem Bericht über die Versuche zunächst einige Worte über den Begriff der Arbeit der Sekretion vorauszuschicken, da dieser Begriff später zur Deutung einer der beobachteten Erscheinungen herangezogen werden soll. Dies wird nur möglich sein, wenn wir mit einigen allgemeinen Betrachtungen über den Begriff der Arbeit eines Organes beginnen.

Dann soll ein ganz kurzer Überblick über die Bedingungen folgen, von denen die Intensität der Sekretion abhängt; dies führt uns auf

die besonderen Einflüsse, worauf sich die Versuche beziehen: den Einfluss von Stoffwechselprodukten. Daran schließt sich also die Beschreibung der Versuche an, die von dem Einflusse des Kohlendioxyds auf die Sekretion des Speichels und des Pankreassaftes handeln.

Dabei gibt uns die Diskussion der am Pankreas gewonnenen Resultate Gelegenheit, theoretische Vorstellungen über die Bildung saurer und alkalischer Säfte zu entwickeln und einige Versuche mitzuteilen, die insbesondere die Entstehung des Alkalis dem Verständnis näher bringen könnten.

Die Diskussion der an der Submaxillardrüse gewonnenen Resultate aber wird uns zu einer Hypothese über eine der Einrichtungen führen, die bei der Regulation der Körpertemperatur eine Rolle spielen.

Über den Begriff der Arbeit eines Organes.

Wir können fragen, was Arbeit eines Organes heiße und was Größe dieser Arbeit heiße.

Der Ausdruck „Arbeit eines Organes“ ist zunächst gar nicht verständlich. Man kann wohl angeben, was Arbeit einer Kraft heiße. Aber Arbeit eines Körpers ist ein verschwommener Ausdruck. Wollen wir ihm aber einen Sinn beilegen, so kann er kaum etwas anders bedeuten als Arbeit der Kräfte des Körpers, der Kräfte also, die der Körper ausübt. So soll der Ausdruck in allem folgenden verstanden werden.

Da alle Arbeit Umwandlung von Energie ist[1]), so könnte man wohl meinen, alle Energieumwandlungen, die in einem Organe vor sich gehen, wären als Arbeit des Organes zu definieren. Das wäre aber aus folgendem Grunde widersinnig.

Jeder Vorgang kann in zwei entgegengesetzten Richtungen wenigstens gedacht werden. Wird dabei Energie umgewandelt,

1) Ob es möglich ist, jemandem den Begriff Energie klar zu machen, ohne vorher Arbeit definiert zu haben, will ich hier nicht diskutieren; es kommt in diesem Falle auch gar nicht darauf an. Die Bemerkung also, dass alle Arbeit Umwandlung von Energie sei, bedeutet nicht etwa, dass ich von den beiden Begriffen den der Energie als den primären ansehe.

so wird man sagen können, das Organ leiste Arbeit. Aber offenbar nicht bei beiden Richtungen des Prozesses, sondern entweder bei der einen, oder bei der andern. Denn die bei dem Prozesse wirksame Kraft des Organes kann doch nur eine Richtung haben. Sie, und somit das Organ, leistet also positive Arbeit nur bei der einen Richtung[2]).

Nun geht aber eine ganze Reihe verschiedener Prozesse in einem Organe vor. Jeder ist in zwei entgegengesetzten Richtungen denkbar, und manche kommen auch wirklich in zwei entgegengesetzten Richtungen vor. Für jeden einzelnen müssen wir also besonders übereinkommen, bei welcher Richtung wir von Arbeit des Organes reden wollen. Wie man aber all diese Konventionen in einer Definition zusammenfassen könnte, ist nicht ersichtlich.

Etwas besser steht es, wenn wir die Größe der Arbeit eines Organes definieren wollen. Diese wird verständlich zu definieren sein als die Summe aller einzelnen Arbeiten, die wir den eben angedeuteten Konventionen gemäß als Arbeiten des Organes auffassen wollen[3]).

Ein solcher Begriff wäre nützlich, wenn wir für die Größe der Arbeit eines Organes ein Maß hätten. Man könnte wohl der Meinung sein, ein solches Maß in der Menge der chemischen Energie zu haben, die in dem Organe umgesetzt worden ist.

Nun wird sich aber sogleich zeigen, dass diese Größe nur dann ein Maß der Organarbeit sein kann, wenn wir unsere Konventionen, die partiellen Arbeiten betreffend, in ganz bestimmter Weise getroffen haben. Und es ist zunächst mindestens zweifelhaft, ob wir die Art der Konvention, bei der die Menge der umgewandelten chemischen Energie der Summe der partiellen Arbeiten gleich würde, rationell finden werden.

Dies wird sogleich deutlich, wenn wir ein Beispiel betrachten. Es gehen in einem Organe mechanische, osmotische, elektrische, chemische Veränderungen vor. Sie sind mit Energieumwandlungen verknüpft. Wie schon betont, kann diese Energieumwandlung immer nur entweder bei der einen oder bei der andern Richtung des Prozesses Arbeit des Organes genannt werden. Nehmen wir als Beispiel die chemischen Umwandlungen und fragen, bei welcher Richtung wir die damit verknüpfte Energieumwandlung als Arbeit des Organes bezeichnen wollen.

Eine solche Konvention erscheint zunächst wieder nur für jede

2) Arbeit des Organes heißt hier natürlich immer positive Arbeit des Organes.

3) Es ist hier mit „Größe der Arbeit des Organes“ stets die Größe der totalen Arbeit gemeint.

einzelne chemische Reaktion möglich. Denn wann sollen wir eine Reaktion „rechtläufig“ nennen?

Indessen lässt sich hier gerade vom energetischen Standpunkte aus ein Übereinkommen treffen. Wir können alle Reaktionen, die Energie liefern, als Reaktionen der einen Richtung definieren, alle, die Energie verbrauchen, als solche der anderen. Die energieliefernden mögen Plusprozesse, die andern Minusprozesse heißen[4]).

Dies angenommen, sehen wir zu, ob wir bei Plus- oder bei Minusprozessen von Arbeit des Organes reden sollen. Also: wann werden wir rationellerweise sagen können: die Kräfte des Organes haben positive Arbeit geleistet?

Mag man nun hierüber auch verschiedener Meinung sein, keinesfalls wird man leugnen können, dass es mindestens ebenso rationell erscheint, diesen Ausdruck bei Minusprozessen zu brauchen, wie bei Plusprozessen. Was erscheint passender?

Ein Arbeiter schaffe eine Ladung Ziegelsteine zum Dach eines Baues hinauf. Ein anderer werfe sie wieder hinunter. Welcher von beiden hat Arbeit geleistet?

Der erste hat einen Teil seiner Energie, anstatt sie in Wärme zu verwandeln, in potentielle Energie verwandelt. Der andere hat es durch einen Handgriff möglich gemacht, dass sich die potentielle Energie der Ziegelsteine in Wärme verwandle. Gearbeitet hat der erste.

Ein Organ bilde aus Zucker Fett. Das Fett werde in ein anderes Organ transportiert und dort verbrannt. Welches der beiden hat Arbeit geleistet? Ich würde sagen: das Organ, in dem der exo-thermische Prozess vorging, hat diesen nur möglich gemacht oder gar nur beschleunigt, indem es etwa ein sauerstoffübertragendes Ferment lieferte, und hat dabei ebensowenig oder ebensoviel Arbeit geleistet wie ein Arbeiter, der eine Maschine schmiert[5]) oder wie der Arbeiter in unserm Beispiel, der eine Hemmung beseitigt.

Gesetzt nun, diese Überlegung hätte uns bestimmt, bei Minusprozessen von Arbeit des Organes zu reden, so können wir die Menge der gesamten im Organe umgewandelten chemischen Energie nicht als Maß für die gesamte Arbeit des Organes brauchen. Denn es bedarf ja kaum der Erwähnung, dass chemische Energie auch bei Plusprozessen umgewandelt wird, beim Abbau, bei der Oxydation.

4) Diese Unterscheidung fällt nicht ganz zusammen mit der zwischen Reaktionen positiver und Reaktionen negativer Wärmetönung. Allerdings kommen diese Ausdrücke oft auf dasselbe hinaus.

5) Der Vergleich eines Fermentes mit dem Öle ist bekannt.

Nun wird man vielleicht einwenden wollen, dass ja die Energie, die bei Minusprozessen aufgenommen wird, auch nur vom Abbau stammt, also aus Plusprozessen, und dass somit unsere ganze Unterscheidung der Vorzeichen hinfällig sei.

Diese Bemerkung über die Quelle der Energie ist freilich richtig, sie ist sogar trivial[6]). Aber der Schluss, dass damit die Vorzeichenbestimmung ihren Sinn verliere, wäre dennoch falsch.

Es werde in einem Organe Zucker verbrannt. Es bilden sich Kohlendioxyd und Wasser, und Wärme wird erzeugt. Weiter geschieht nichts. In einem andern Falle werde dieselbe Menge Zucker verbrannt. Aber ein Teil der dadurch für irgendwelche Funktionen disponibel gewordenen Energie werde dazu verwendet, eine endothermische Reaktion auszuführen. Die Menge der umgewandelten chemischen Energie ist in den beiden Fällen dieselbe. Arbeit ist aber unserer Übereinkunft gemäß nur im zweiten Falle geleistet worden. Die Menge der umgewandelten chemischen Energie ist also kein Maß für die Arbeit, qu. e. d. — Wollte man etwa behaupten, im zweiten Falle sei nicht dieselbe Menge chemischer Energie umgewandelt worden, da sie in den Produkten der endothermischen Reaktion wieder als chemische Energie erscheine, so bewiese das unsern Satz a fortiori. Denn dann wäre gerade in dem Falle, wo Arbeit geleistet wurde, weniger chemische Energie umgewandelt worden.

Die Menge der gesamten im Organe umgewandelten chemischen Energie kann somit nur bei ganz bestimmten Konventionen als Maß der gesamten Arbeit des Organes gelten; und zwar müsste man für den Fall der chemischen Prozesse in entgegengesetztem Sinne übereinkommen, als wir es rationell gefunden hatten.

Will man freilich die gesamte im Organe umgewandelte chemische Energie nicht als Maß für die totale Organarbeit brauchen — die man ihrerseits als Summe der partiellen Arbeiten definiert —, sondern will man „Größe der Organarbeit“ einfach als Menge der umgewandelten chemischen Energie definieren, so steht einem das ja frei. Ich fürchte aber, dass eine solche Definition zu Missverständnissen führen würde, da dann die Größe der totalen Arbeit nicht unter allen Umständen der Summe der partiellen Arbeiten gleich wird — was doch gewiss wunderlich klingt.

Wir kommen zu den Schlüssen:

1. Was Arbeit eines Organes sei, lässt sich nicht wohl definieren. Zu mindest wollte es uns nicht gelingen.

---

6) Damit will ich beileibe nicht sagen, dass jede triviale Bemerkung a fortiori richtig sei.

2. Was Größe der Arbeit eines Organes sei, ließe sich zwar definieren als Summe von Einzelarbeiten, doch scheint uns eine solche Definition ziemlich wertlos, da wir doch kein Maß für diese Summe als ganze haben. (Wir brauchen kaum daran zu erinnern, dass eine Bestimmung der einzelnen Posten erst recht nicht möglich ist.)

Wir wollen uns daher überhaupt nicht weiter mit diesen Definitionen abmühen, sondern machen uns die Aufgabe leicht, indem wir nur von partiellen Arbeiten der Organe reden. D. h. wir betrachten nur die einzelnen Prozesse, die in den Organen vor sich gehen und schreiben, wo es uns überhaupt von Werte scheint, für die eine Richtung des Prozesses die Arbeit dem Organe zu. Dabei wird sich zeigen, dass diese willkürliche Bestimmung gelegentlich doch einen wohl verständlichen Sinn haben kann.

Über die Arbeit der Sekretion.

Wir gehen nun über zu der Arbeit der Drüsen speziell und beschränken uns auch hier auf die Betrachtung der Arbeit bei einer ihrer Leistungen, der äußern Sekretion. Wir können hier von verschiedenen partiellen Sekretionsarbeiten reden.

Von chemischer Sekretionsarbeit etwa dann, wenn im Sekret endothermische Verbindungen erscheinen, die im Blute nicht vorhanden sind, wenn also die Drüse zu den Minusprozessen, denen diese Verbindungen entstammen, die aufzunehmende Energie liefert.

Von mechanischer Sekretionsarbeit können wir sprechen, wenn die Drüse dem Sekrete mechanische Energie mitteilt, also wenn das Sekret einen Druck oder eine Geschwindigkeit hat, die nicht vom Blutdruck stammen können. Man pflegt hier gewöhnlich die in Wirklichkeit abnormen Verhältnisse bei verschlossenem Ausführungsgange zu betrachten, die z. B. durch endständige Einführung einer Kanüle und Verbindung mit einem Manometer erzeugt werden; so bekommt man die ganze mechanische Energie als potentielle, oder in der üblichen Ausdrucksweise: man postuliert eine mechanische Arbeitsleistung der Drüsenzellen deswegen, weil der so gemessene Sekretionsdruck höhere Werte aufweisen kann als der Druck in der Arterie der Drüse.

Der Ausdruck mechanische Arbeit dürfte übrigens nicht ganz eindeutig sein, denn die Art von Arbeit, die wir nun zu betrachten haben, lässt sich auch als mechanische auffassen. Wir meinen die osmotische.

Eine Drüse bildet ein Sekret, dessen Konzentration von der des Blutplasmas abweicht. Sie erzeugt also einen Konzentrationsunterschied. Da Konzentrationsunterschiede sich auszugleichen streben, wegen der osmotischen Kräfte, so hat sie dabei Arbeit gegen osmotische Kräfte zu leisten. Diese Arbeit führt in der Literatur den etwas missverständlichen Namen der osmotischen Arbeit. Missverständlich deswegen, weil er den Gedanken nahelegt, es handle sich um eine positive Arbeit osmotischer Kräfte, während gerade das Gegenteil gemeint ist: irgendwelche von der Drüse entwickelten Kräfte leisten positive Arbeit, die osmotischen aber leisten negative[7]).

Der Leser sieht: wir sprechen hier bei der einen Richtung des Prozesses von Arbeit des Organes, nämlich bei der, die einen Konzentrationsunterschied erzeugt. Man wird nicht umhin können, diese Konvention rationell zu finden. Denn es sind Kräfte der Drüsenzellen, die hier einen Prozess zustande bringen, der ohne diese Kräfte umgekehrt verlaufen würde. Aus demselben Grunde werden wir auch die Begriffsbestimmung der oben als mechanische bezeichneten Sekretionsarbeit rationell finden müssen. Da wir vom Begriffe der osmotischen Sekretionsarbeit später eine Anwendung machen werden, sei es gestattet, die quantitativen Verhältnisse etwas näher auszuführen. Wir wollen die osmotische Arbeit berechnen[8]).

Es soll gleich bemerkt werden, dass es sich nur darum handelt, ein Mindestmaß der geleisteten Arbeit zu berechnen. Das bekommen wir, indem wir anstatt der eigentlich gesuchten Arbeit, die die Drüsenzellen gegen osmotische Kräfte leisten, die negative Arbeit berechnen, welche von den osmotischen Kräften geleistet wird. Die Arbeit der Drüsenzellen ist offenbar ihrem absoluten Werte nach dieser Arbeit mindestens gleich, oder genauer: mindestens um ein beliebig kleines größer.

Die folgende Betrachtung soll dies und die Rechnungsweise selbst deutlich machen; wer mit den Infinitesimalmethoden vertraut ist, wird sie überschlagen.

---

7) Dass diese von der Drüse entwickelten Kräfte nicht selbst osmotischer Natur sein könnten, wird damit nicht behauptet. Sie müssten nur zwischen anderen Systemen spielen, nicht zwischen Plasma und Sekret.

8) Die Rechnung ist dieselbe, die die Arbeit der Gaskompression ergibt. Auf Sekretion hat sie Dreser zuerst angewandt, um die osmotische Arbeit der Harnabsonderung zu ermitteln.

Denken wir uns eine Lösung, der Einfachheit halber eines Stoffes, durch eine halbdurchlässige Scheidewand in zwei Teile getrennt. Auf beide Flächen der Wand wirkt dann derselbe osmotische Druck. Wollen wir eine Differenz der Drucke erzeugen, so haben wir die Wand zu verschieben, sagen wir, um die Vorstellungen zu fixieren, von rechts nach links. In dieser Bewegung unterstützt uns eine stetig abnehmende Kraft, die in jedem Augenblicke gleich ist dem Produkte aus osmotischem Druck rechts und Wandfläche. Der Bewegung entgegen wirkt eine stetig zunehmende Kraft, die in jedem Augenblicke gleich ist dem Produkte aus osmotischem Druck links und Wandfläche. Wir müssen eine Kraft ausüben, die in jedem Augenblicke mindestens um ein beliebig kleines größer ist als die Differenz der obigen beiden. Wir können nun das Mindestmaß unserer Arbeit berechnen, indem wir die von uns ausgeübte Kraft in jedem Augenblicke der obigen Differenz gleich setzen. Das besagt aber offenbar nichts anderes, als dass in die Formeln stets der Wert der osmotischen Kräfte eingehen wird, nur mit umgekehrtem Vorzeichen.

Dass eine solche Betrachtung das Mindestmaß der Arbeit ergibt, pflegt man auch so auszudrücken, dass sie den vollen Wert der Arbeit für den idealen Grenzfall des umkehrbaren Prozesses gebe. Die beiden Ausdrücke besagen dasselbe, denn der Prozess verläuft dann umkehrbar, wenn die angewandte Kraft immer der oben besprochenen Differenz gleich ist; genauer: er nähert sich der Umkehrbarkeit beliebig, wenn sich jene Differenz der Null beliebig nähert.

Diese Differenz der Kräfte — wir können statt ihrer hier auch weiter von der Differenz der Drucke reden, wie wir begonnen hatten — nimmt, wie schon erwähnt, stetig zu. Wir können daher nicht einfach Arbeit = Kraftmal-Verschiebung setzen, wie bei einer Verschiebung gegen eine konstante Kraft. Sondern wir gehen von einer Annäherungsrechnung aus, indem wir die gesamte Verschiebung in Stücke zerlegen, für die wir die Kraft konstant setzen, und zwar gleich der Kraft, die in irgend einem Punkte des betreffenden Stückes, zu Beginn z. B., tatsächlich herrscht. Für diese einzelnen Stücke berechnen wir dann die Partialarbeiten als Produkte Kraftmal-Verschiebung und bilden die Summe dieser Produkte. Diese Summe kommt dem genauen Werte der Arbeit[9]) um so näher, je kleiner die Stücke. Wir brauchen also nur festzustellen, welchem Werte sich die Summe beliebig nähert, wenn wir die Stücke der Null beliebig nähern: dieser Wert ist gleich der gesuchten Arbeit.

9) Wir meinen natürlich den genauen Wert des Minimalbetrages oder der negativen Arbeit der osmotischen Kräfte.

Die Berechnung können wir natürlich nur dann ausführen, wenn uns bekannt ist, nach welchem Gesetze die Drucke mit den Verschiebungen links zunehmen, rechts abnehmen. Durch eine einfache Umformung können wir statt der Verschiebungen die Volumänderungen in die Ausdrücke einsetzen. Wir brauchen also das Gesetz, nach dem Druckänderung von Volumänderung abhängt. Dieses Gesetz ist verschieden, je nach der Art, wie der Prozess geleitet wird. Man pflegt dabei zwei Grenzfälle besonders zu betrachten: den, wo das System alle Wärme, die beim Prozess erzeugt wird, behält und auch von außen keine Wärme aufnimmt: adiabatische Zustandsänderung, und den, wo Wärme zugeführt und abgegeben werden kann und dies so reguliert ist, dass die Temperatur des Systems bei dem Verschiebungsprozesse konstant bleibe: isothermische Zustandsänderung. Für den Fall der adiabatischen Änderung haben wir das gesuchte Gesetz in dem von Poisson, für den Fall der isothermischen in dem von Boyle und Mariotte. Uns interessiert für physiologische Verhältnisse das letztere, da die Bedingungen der Isothermie im Tierkörper mit guter Annäherung gegeben sind.

Wir haben gesehen, dass sich bei unserem Verschiebungsprozesse die osmotischen Drucke auf beiden Seiten ändern. Die Rechnung wird vereinfacht, wenn die Änderung auf der einen Seite vernachlässigt werden darf, wenn es also gestattet ist, den Druck dort konstant zu setzen. Dies ist bei der Anwendung auf Sekretion der Fall: auf der einen Seite haben wir Blutplasma, dessen osmotischer Druck durch die Absonderung eines Sekretes nicht merklich geändert wird.

Die folgende Rechnung ist nichts als der symbolische Ausdruck der vorstehenden Überlegungen. Wir wollen sie für den Fall ausführen, dass das Sekret konzentriert werde. Wir denken es uns sezerniert mit der Konzentration des Blutplasmas und dann komprimiert, vom Volum v_1 zum Volum v_2, wobei es vom osmotischen Druck p_1 zum osmotischen Drucke p_2 übergeht. Dann ist die Kompressionsarbeit

$$A = \int_{v_2}^{v_1} p \, dv - p_1 [v_1 - v_2],$$

da p_1 der konstante osmotische Druck des Plasmas ist.

Da $p = p_1 v_1 / v$, so wird

$$A = p_1 v_1 \int_{v_2}^{v_1} 1/v \, dv - p_1 [v_1 - v_2].$$

Es ist

$$\int_{v_2}^{v_1} 1/v \, dv = \log v_1 - \log v_2 = \log [v_1/v_2]$$

(log bedeutet den natürlichen Logarithmus).

Da sich die Volume umgekehrt wie die osmotischen Drucke verhalten, so ist $v_1/v_2 = p_2/p_1$. Also

$$A = p_1 v_1 \log [p_2/p_1] - p_1 [v_1 - v_2].$$

Hierin ist also p_1 der osmotische Druck des Blutplasmas, v_1 das Volum, das das Sekret einnähme, wenn es bis zum osmotischen Druck p_1 verdünnt würde, p_2 der osmotische Druck des Sekretes, v_2 sein Volum. Statt der Drucke können natürlich die Konzentrationen gesetzt werden.

Für ein verdünntes Sekret berechnet sich die Formel ganz ähnlich. Die Drüse arbeitet dann gegen die konstante Kraft und wird von der variabeln unterstützt, was natürlich nur in den Vorzeichen einen Unterschied machen kann.

Für die Anwendung der Formel ist eines noch besonders zu berücksichtigen. p_1 und p_2 bedeuten die osmotischen Drucke von Blutplasma und Sekret. Man darf aber, um die Arbeit zu bekommen, nicht die Gesamtdrucke einsetzen, sondern man wendet die Formel für jede einzelne gelöste Substanz besonders an, indem man ihren Partialdruck nimmt und summiert die so erhaltenen Arbeiten (Ionen sind natürlich als besondere Substanzen zu betrachten). Dass nur diese Rechnungsweise richtig ist, kann man sich wie folgt klar machen. Man denke sich eine Lösung von Zucker und Harnstoff, in der die Partialdrucke der beiden Substanzen gleich seien. Man teile die Lösung durch eine für beide Stoffe durchgängige Scheidewand in zwei Hälften und stelle sich vor, dass durch irgendeine Kraft aller Zucker auf die eine, aller Harnstoff auf die andere Seite gebracht würde. Die so gewonnenen beiden Lösungen hätten dann gleichen osmotischen Druck, und zwar denselben, den die Harnstoff-Zuckerlösung hatte. Wollte man hier die Arbeit der Trennung in der Weise berechnen, dass man die gesamten osmotischen Drucke im Anfangs- und im Endzustand einsetzte, so erhielte man den Wert Null. Es muss also die Arbeit der Zuckerkonzentrierung und die der Harnstoffkonzentrierung besonders berechnet werden[10]).

Es kann auch vorkommen, dass uns eben nur die Partialarbeit für eine gelöste Substanz oder ein Ion interessiert.

---

10) Hierauf hat v. Rhorer aufmerksam gemacht (Über die osmotische Arbeit der Nieren, in Pflüger's Arch. Bd. 109, S. 375—390).

Dass die Berechnung nur so lange gilt, als sich die Lösungen in quantitativer Beziehung wie ideale Gase verhalten, versteht sich von selbst. Unabhängig aber ist sie davon, ob der von uns benutzte Begriff des osmotischen Druckes die physikalische Bedeutung hat, die ihm öfters zugeschrieben worden ist, ob also der „osmotische Druck" ein echtes Analogon des Gasdruckes ist, oder nur eine mathematische Analogie zu diesem aufweist, die darin besteht, dass die quantitativen Verhältnisse unter gewissen Bedingungen übereinstimmen. van Laar hat mit großem Nachdruck darauf hingewiesen, dass die Analogie nur von dieser äußerlichen Art ist[11]). Wir dürfen uns also nicht vorstellen, eine Lösung habe, für sich allein, einen osmotischen Druck, sie „übe einen Druck aus", wie die Gase. Die Erscheinungen, die einen solchen Druck vortäuschen, treten erst ein, wenn die Lösung an eine andere grenzt. Und was die Größe des „osmotischen Druckes" betrifft, so entsteht der hydrostatische Druck, den wir dem „osmotischen Drucke" der Lösung absolut gleich setzen, nur in dem speziellen Fall, dass diese andere Lösung die Konzentration Null hat[12]). Es kommt ihm somit gar keine besondere Bedeutung zu.

Dass aber all das unsere Rechnung gar nicht beeinträchtigt, ist klar. In unserem Falle grenzen tatsächlich zwei Lösungen aneinander. Und ob die dabei zur Wirkung kommende Kraft wirklich die Differenz zweier Kräfte ist — wie es wäre, wenn jede Lösung wirklich ihren „eigenen" osmotischen Druck hätte, oder ob nur die Differenz selbst reell ist, die Drucke p_1 und p_2 aber nur formelle Bedeutung haben, das ist für die Rechnung völlig gleichgültig. van Laar selbst sagt: der osmotische Druck ist zur Physiologie zurückgekehrt und wird dort nur noch in seiner wahren Bedeutung benutzt werden, wenn man es wirklich bei Zellwänden mit semipermeablen Membranen zu tun hat.

---

11) van Laar: Sechs Vorträge über das thermodynamische Potential etc. Braunschweig 1906.

12) Natürlich auch in diesem Falle nur dann, wenn eine semipermeable Scheidewand da ist.

Über die Einflüsse, die die Intensität der Sekretion bestimmen.

Wir haben im Verlaufe dieser Betrachtungen immer von den Kräften gesprochen, die die Drüsenzelle gegen osmotische Kräfte, gegen mechanische Kräfte etc. entwickelt. Diese Kraftentwickelung ist es, die wir kurz mit dem Ausdruck zu bezeichnen pflegen, die Drüsenzellen entfalteten eine aktive Tätigkeit. Das Wort ist unangenehm vitalistisch gefärbt, muss aber durchaus nicht so verstanden werden. Es ist eben nur ein kurzer Ausdruck unserer Unkenntnis.

Die Einflüsse, von denen diese aktive Tätigkeit abhängt, haben wir im folgenden kurz zu betrachten.

Bei vielen, wenn nicht bei allen Organen, können wir einen ruhenden und einen tätigen Zustand unterscheiden: wir suchen dann nach Reizen, denen wir den Übergang in den tätigen Zustand zuschreiben können, eventuell auch nach entgegengesetzt wirkenden Einflüssen, d. h. Hemmungen.

Auch bei den Drüsen wechseln Tätigkeit und Ruhe ab; diese Periodik ist bei manchen sehr deutlich, bei anderen weniger. Die Frage nach den Reizen ist aber auch bei kontinuierlich sezernierenden Drüsen berechtigt, da sie ja auch mit wechselnder Intensität sezernieren.

Seit Claude Bernard und Ludwig wissen wir, dass es Drüsen gibt, die innerviert werden. Diesen fließen also vom Nervensystem aus Erregungen zu, die zu Reizen für die Drüsenzellen werden. Dieser Mechanismus, die Drüsenzellen zur Tätigkeit zu bringen, war lange Zeit allein bekannt. Man suchte stets nach sekretorischen Nerven, die im physiologischen Reizversuch bei Reizung ihres peripherischen Stumpfes, also durch zentrifugale Leitung, die Drüse zur Tätigkeit bringen sollen, wie im klassischen Versuch an den Speicheldrüsen.

Diese Bemühungen führten bei den verschiedenen Drüsen zu sehr verschiedenen Erfolgen. Während es sich z. B. im Falle der Magensekretion ergab, dass die Schwierigkeiten, eine sekretorische Innervation nachzuweisen, durch passende Versuchsanordnung zu umgehen sind, wie es Pawlow gelehrt hat, gelang es bei anderen Drüsen, wie Leber und Niere, gar nicht, eine Innervation evident zu machen. Bei den zur Niere führenden Nerven z. B. konnte nur eine vasomotorische Funktion mit Sicherheit erwiesen werden.

Diese Tatsache selbst musste den Gedanken nahelegen, dass es auch eine andere Art der Erregung geben könne, die vom

Nervensystem unabhängig wäre. Sie könnte gegeben sein durch eine Reizwirkung chemischer Stoffe, die direkt auf die Drüsenzellen einwirken. —

Nun sprach man ja lange schon von cholagogen und von diuretischen Substanzen, und es konnte daher scheinen, als sei ein solcher Mechanismus durch die pharmakologischen Tatsachen allein schon erwiesen. Allein die Drüsentätigkeit hängt nicht nur vom Zustande der Drüsenzellen ab, sondern auch vom Kreislauf der Drüse, und zwar in sehr hohem Grade. Das ist leicht verständlich. Der Kreislauf bestimmt ja die Ernährung aller Zellen, ihre Versorgung mit Sauerstoff, die Entfernung von Abfallstoffen, die schädigend wirken könnten. Ferner liefert ja der Kreislauf das Rohmaterial für die Bildung aller Sekrete, und endlich muss der Blutstrom rein mechanisch, durch den Blutdruck, wirksam werden. Man mag diesem Druck eine noch so geringe Bedeutung zuerkennen: dass er auf die abgesonderte Menge Sekret schlechthin keinen Einfluss habe, ist physikalisch undenkbar.

Die Abhängigkeit der Sekretion vom Kreislauf ist wohl der Grund dafür, dass die cholagogen und diuretischen Stoffe den Begriff der chemischen Drüsenerregung nicht längst fest eingebürgert haben. Immer war mit der Möglichkeit zu rechnen, dass ihre Wirkung auf einer Änderung der Durchblutungs- oder Druckverhältnisse beruhen könnte, kurz darauf, dass sie auf den Kreislauf der Drüsen wirkten. Gerade Leber und Niere sind Organe, deren sekretorische Tätigkeit vom Kreislauf geradezu beherrscht wird.

Für Stoffe wiederum vom Typus des Pilocarpins ließ sich mit großer Wahrscheinlichkeit zeigen, dass sie ihre Wirkung durch Reizung des nervösen Apparates entfalten. Wir hätten hier also allerdings chemische Stoffe als Erreger, aber doch keinen prinzipiell neuen Erregungsmodus.

Für einen solchen haben Bayliss und Starling das Paradigma kennen gelehrt. Dem klassischen Speicheldrüsenversuch, der die Innervation der Drüsen beweist, können wir seit ihren Untersuchungen den klassischen Pankreasversuch an die Seite stellen.

Ohne auf die Geschichte dieser Entdeckung näher einzugehen, wollen wir nur kurz erwähnen, dass der Erregungsmodus des Pankreas durch Pawlow's[13]) und Kudrewetzky's[14]) Untersuchungen aufgeklärt schien: Vagus und Splanchnicus erschienen als sekretorische Nerven, die Erregung des Saftflusses von der Dünndarmschleimhaut aus, durch Säure, erschien als Reflex im gewöhnlichen Sinne, als nervöser Reflex also.

Bayliss und Starling zeigten nun, dass dieser Reflex che-

13) Du Bois-Reymond's Arch. Jahrg. 1893, Suppl.-Bd. S. 176.
14) Ibidem, Jahrg. 1894, S. 83.

mischer Natur sei[15]). Ob ganz ausschließlich, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen. Aber dem chemischen Mechanismus scheint die Hauptrolle zuzukommen.

Er besteht darin, dass durch die Einwirkung der Säure auf die Darmschleimhaut ein Stoff entsteht, der dann auf dem Blutwege ins Pankreas kommt und die Drüse zum Absondern bringt. Die Autoren nannten diesen Stoff Sekretin. Er ist noch nicht isoliert worden. Seine Wirkung beruht nicht auf einer Beeinflussung des Kreislaufs.

Für Stoffe von dieser Art, die irgendwelche Funktionen chemisch erregen, haben die englischen Autoren den Namen Hormone (*ὁρμάων*) vorgeschlagen. Der Name hat sich eingebürgert und wird in der heutigen Literatur als gleichbedeutend mit Reizstoff oder noch allgemeiner als Beeinflussungsstoff[16]) gebraucht, man spricht nämlich sogar von hemmenden Hormonen, der Etymologie zuwider. Auch darauf wird dabei keine Rücksicht genommen, ob die fraglichen Stoffe wirklich direkt an den zu beeinflussenden Zellen angreifen, oder an irgendwelchen Gebilden nervöser Natur. Damit wird natürlich die Unterscheidung von chemischem und nervösem Erregungsmechanismus verwischt; zumindest kommt er in der Gegenüberstellung von Erregung durch Hormone und Erregung auf nervösem Wege nicht mehr deutlich zum Ausdruck. Allerdings ist diese Unterscheidung, so scharf genommen, nicht leicht durchzuführen. Im Falle des Sekretins kann eine Wirkung auf die Vagusendigungen durch den Atropinversuch ausgeschlossen werden. Dagegen fand Modrakowski[17]), dass die Wirkung der Sympathicusreizung durch das Atropin nicht aufgehoben wird. Wenn nun auch Bayliss und Starling gezeigt haben, dass zur Sekretinwirkung die Splanchnici nicht intakt zu sein brauchen, so ist damit doch nicht ausgeschlossen, dass das Sekretin auf die sympathischen Endigungen oder auf die Ganglienzellen im Pankreas einwirke und nicht auf die Drüsenzellen selbst.

Wir erwähnen dies nur nebenbei. Das wesentliche des chemischen Erregungsmechanismus besteht ja darin, dass die Reizstoffe als „chemical messengers“ wirken, also ohne die nervösen Verbindungen in Anspruch zu nehmen; ob sie sich bei ihrer Wirkung der nervösen Endigungen bedienen (oder auch sonstiger lokaler Nervenapparate) oder nicht, das erscheint zunächst weniger wichtig. Uninteressant ist diese Frage allerdings nicht, und zwar deswegen, weil die englischen Autoren den chemischen Mechanismus als den ursprünglichen betrachten, der seinerzeit für die Korre-

15) S. z. B.: Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers, in den Ergebnissen der Physiologie, 5. Jahrg.

16) Dem Ausdruck Beeinflussungsorgan nachgebildet.

17) Modrakowski, Pflüg. Arch. Bd. 114, S. 487–507.

lation der Organe gesorgt hat, als die Phylogenese noch kein Nervensystem entwickelt hatte und der bis heute erhalten geblieben wäre für solche Funktionen, die nicht mit der äußersten Promptheit koordiniert werden müssen. Ist dem so, so wäre es verwunderlich, warum sich die chemischen Boten nun doch nervöser Gebilde bedienen sollten, um ihre Wirkung zu entfalten.

Vom Sekretin wurde alsbald gezeigt, dass es auch auf die Gallenabsonderung als Hormon wirkt. Für die Absonderung des Magensaftes hat Edkins gezeigt, dass auch sie zum Teil chemisch erregt wird. Hier spielt jedoch der von Pawlow aufgeklärte nervöse Mechanismus die Hauptrolle.

Über den Einfluß von CO_2-Einatmung auf die Sekretionsintensität des Speichels und des Pankreassaftes.

Die chemische Beeinflussung von Funktionen, die uns eben beschäftigt hat, führt nun unmittelbar zu unserem Gegenstand über. Überblicken wir nämlich die physiologisch wirksamen Stoffe ihrem Ursprunge nach, so finden wir, dass es teils Gifte verschiedensten Ursprungs sind, teils Produkte des Organismus selbst. Die letzteren werden wieder zum Teil in besonderen Organen erzeugt — Produkte der innern Sekretion — teils aber sind es Produkte des Gesamtstoffwechsels. An diese knüpft sich nun ein Interesse besonderer Art, wie das in der Einleitung schon bemerkt wurde. Durch die Beeinflussungsstoffe ist eine chemische Korrelation verschiedener Organe zueinander gegeben. Wenn nun ein physiologisch wirksamer Stoff Produkt des Gesamtstoffwechsels ist, so bedeutet das eine chemische Korrelation der betreffenden Organfunktion zum Tätigkeitsgrad des gesamten Organismus.

Für den Einfluss von Stoffwechselprodukten auf die Funktion einzelner Organe sind Beispiele genug bekannt. Es sei nur an die Bedeutung des Harnstoffes für die Herztätigkeit bei den elasmobranchen Fischen erinnert, an seine diuretische Wirkung bei Säugetieren, ferner, was uns hier besonders angeht, an die mannigfachen Beeinflussungen durch Kohlendioxyd, wie die von Starling und Jerusalem studierte Herzwirkung, die teils peripherisch, teils zentral angreifende Wirkung auf die Weite der Gefäße[18]), die Beeinflussung sonstiger Funktionen des Zentralnervensystems, ferner an die Rolle,

18) S. z. B. Mathison, Journal of Physiol. 1910, Dezemberheft.

die es bei der Regulation der Atembewegungen auch durch peripherische Wirkung spielen könnte, durch Reizung der Vagusendigungen in der Lunge[19]). Es erschien also wohl der Mühe wert, sich zu überzeugen, ob es auch auf Sekretionsprozesse Einfluss habe, um so mehr, als eine theoretische Deutung etwa zu beobachtender Wirkungen gerade bei diesen Prozessen unter Umständen versucht werden kann.

Die Versuche wurden im Institute of Physiology, University College, London, auf Herrn Professor Starling's Anregung ausgeführt. Von ihm sowie von Herrn Professor Bayliss bin ich dabei aufs liebenswürdigste unterstützt worden.

Was die Wahl der Drüsen angeht, so war es ratsam, nicht solche anzuwenden, auf deren Tätigkeit die Zirkulation einen gar zu dominierenden Einfluss hat, wie Leber und Niere. Es wurden also die Gl. submaxillaris und das Pankreas gewählt. Es ist natürlich auch hier nicht die Rede davon, dass die Sekretion vom Kreislauf innerhalb weiter Grenzen unabhängig wäre; es erschien daher notwendig, mindestens vom Zustande des Kreislaufes im ganzen jederzeit ein Bild zu haben. Es wurde also der arterielle Blutdruck stets registriert. Wo es von Wichtigkeit schien, wurde die Kreislaufsintensität der Drüse selbst durch Registrierung der aus der Drüsenvene abfließenden Blutmenge bestimmt.

Als Versuchstiere dienten Hunde; die Narkose wurde mit Billroth'scher Mischung (Alkohol-Chloroform-Äther) eingeleitet und in der Regel mit Chloroform allein fortgesetzt; in einigen Versuchen verwandte ich statt dessen Urethan, was für die Herztätigkeit günstiger ist. Vor Beginn der Narkose wurde stets eine große Dosis Morphin gegeben.

Um ein klares Ergebnis zu bekommen, musste ich zunächst eine möglichst stetige Sekretion hervorrufen und dann erst die Konzentration des CO_2 in der Einatmungsluft variieren. Bei der Submaxillaris hatte Reizung des Chordolingualnerven nicht den gewünschten Erfolg. Die Intensität des Speichelflusses war so ungleichmäßig, dass ihre Änderungen nicht mit Sicherheit beurteilt werden konnten. Ich war daher gezwungen, Pilokarpin als Reizmittel zu verwenden. Der so erhaltene Saftfluss hielt genügend lange gleichmäßig an und sank nur langsam. Beim Pankreas erhielt ich mit Pilokarpin stets nur eine sehr mangelhafte Wirkung. Ich verwendete also stets das natürliche Reizmittel, d. h. Sekretin. Injizierte ich eine geringe Menge Sekretinlösung auf einmal in die Vene, so nahm der Saftfluss zu schnell ab, als dass ich die Änderung, die irgendein superponiertes Agens daran hervorrief, hätte beurteilen können. Ich nahm also zu einem Verfahren meine Zuflucht,

19) S. z. B. bei Rosenthal, in Hermann's Handbuch IV, 2, S. 284.

bei dem die Zufuhr des Hormones ähnlich vor sich geht, wie es unter natürlichen Bedingungen der Fall sein dürfte, nämlich mehr oder weniger kontinuierlich: ich verband die Vene mit einer Bürette, die die Sekretinlösung enthielt und nach Art einer Mariotte'schen Flasche mit einem durchbohrten Stöpsel versehen war, durch den ein Glasrohr in die Lösung tauchte. Die Lösung lief also fast in stationärem Strom in die Vene ein; allerdings nahm ich dabei keine Rücksicht auf etwaige Schwankungen des Venendruckes, die freilich nicht ganz ohne Einfluss auf die Einlaufsgeschwindigkeit sein konnten. Tatsächlich war aber der erhaltene Saftfluss so gleichmäßig (s. die Kurven), dass seine Änderungen auf CO_2 leicht und sicher beurteilt werden konnten.

Die Intensität der Sekretion wurde in der üblichen Weise durch Registrierung der Tropfen festgestellt. Durch Luftübertragung mit Hilfe zweier Marey'scher Kapseln machte jeder Tropfen, der aus der Kanüle fiel, einen Ausschlag des Schreibhebels. Wo bei Versuchen an der Submaxillardrüse auch die Intensität des Kreislaufs bestimmt werden sollte, band ich, wie gebräuchlich, eine Kanüle in die V. iugularis externa, nachdem ich alle ihre Wurzeln, mit Ausnahme der Drüsenvene, unterbunden hatte, und registrierte die Bluttropfen. Vor Beginn der Schreibung wurde Hirudinlösung infundiert.

War durch eines der beschriebenen Verfahren eine Sekretion von anscheinend konstanter Intensität in Gang gebracht, so gab ich Kohlendioxyd. Ich wandte es immer in Gegenwart eines Überschusses von Sauerstoff an, um etwaige gemischte Wirkungen von CO_2 und O-Mangel auszuschließen, wie sie bei Asphyxie gegeben sein können. Die Tiere waren tracheotomiert und ich unterhielt künstliche Atmung in gleichmäßiger Stärke, um von Schwankungen der Atmungsfrequenz und des Atemvolumens unabhängig zu sein. Dies wurde in manchen Versuchen noch durch Curare besonders gesichert, womit auch ein etwaiger Einfluss sonstiger Bewegungen ausgeschlossen war; doch erhielt ich dieselben Resultate, auch wenn kein Curare angewendet wurde. Zur künstlichen Atmung diente eine Druckpumpe; wollte ich CO_2 geben, so band ich an das Zuführungsrohr einen Ballon, der eine Mischung von CO_2 und überschüssigem Sauerstoff enthielt.

Das Ergebnis lässt sich kurz dahin zusammenfassen, dass Kohlendioxyd die Sekretion des Pankreas hemmt, die der Submaxillardrüse aber beschleunigt. Das Folgende soll dazu dienen, dies zu illustrieren; sodann soll gezeigt werden, was sich über den Mechanismus dieser Wirkungen bisher feststellen, was sich ausschließen lässt, endlich versuchen wir, uns von der physiologischen Bedeutung dieser Einrichtungen ein Bild zu machen.

Wir beginnen mit der Wirkung des CO_2 auf die Speichelsekretion. Als Beispiel diene Fig. 1; sie zeigt, dass das Tempo

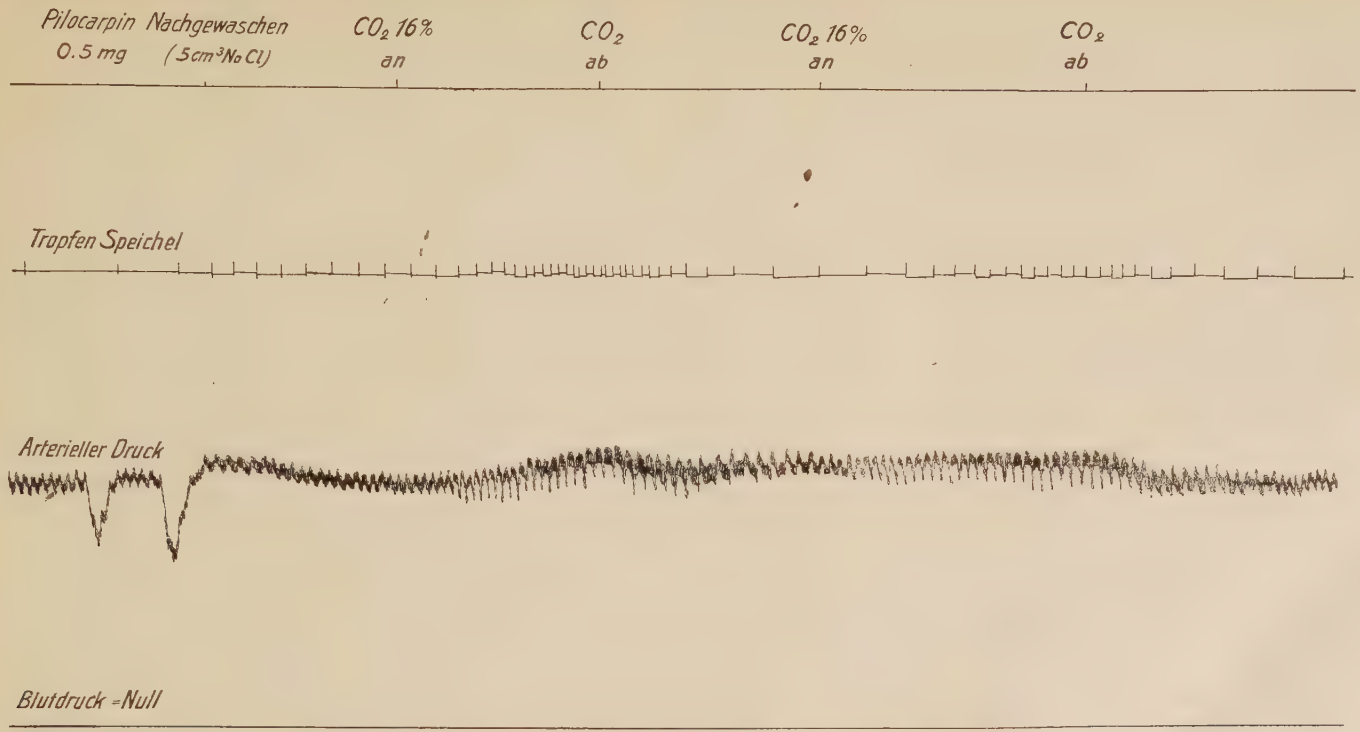


Fig. 1. Sekretion der Submaxillardrüse. Beschleunigung durch CO_2. $^{2}/_{5}$.
Wie alle folgenden Figuren von links nach rechts zu lesen.

der Sekretion kurz nach Beginn der CO_2-Einatmung rasch zunimmt. Diese Beschleunigung hält noch einige Zeit an, wenn die Zufuhr ausgesetzt wird, bis der Überschuss an CO_2 wieder aus dem Blute ausgewaschen ist, hört dann auf und tritt bei neuerlicher Zufuhr von CO_2 wieder prompt ein. Ich habe den Versuch oft wiederholt und erhielt die beschriebene Wirkung regelmäßig, mit ganz vereinzelten Ausnahmen. Es wurden dabei Gasmischungen von sehr verschiedenem Gehalte an CO_2 angewendet; er schwankte — nach ungefähren Analysen — von 13 bis 24 % Vol. Ganz ausnahmsweise habe ich, bei kleineren Konzentrationen des CO_2, keine Wirkung gesehen. Ob der geringe Gehalt an CO_2 daran schuld war oder

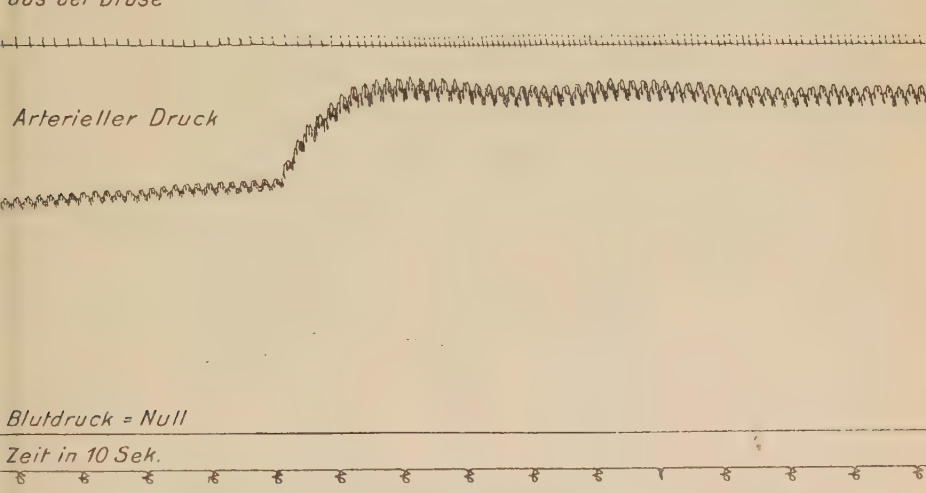


Fig. 2. Einfluss des Blutdrucks auf den Kreislauf der Submaxillardrüse. 4/5

zirkulatorische Einflüsse, auf deren Bedeutung wir sogleich zu sprechen kommen, mag dahingestellt sein.

Langley hat bei Versuchen an Katzen gefunden, dass die „paralytische" Speichelsekretion durch Dyspnoë verstärkt, durch Apnoë vermindert wird. Dasselbe ließ sich, in geringerem Grade, auch für die von ihm so genannte „antiparalytische" Sekretion zeigen[20]). Bei Dyspnoë haben wir kompliziertere Verhältnisse als in meinen Versuchen, aber CO_2-Anhäufung ist da; es kann also sein, dass dieser Effekt mit dem hier beschriebenen identisch ist.

Nicht möglich wäre eine solche Deutung, wenn es sich in meinen Versuchen um eine zentrale Wirkung handelte, der Angriffspunkt des CO_2 also in der Oblongata oder im Rückenmark läge. Dies ist jedoch nicht der Fall: in allen Versuchen hatte ich

20) Schäfer's Text Book, Vol. 1, p. 521.

beide sekretorischen Nerven durchschnitten (den Chordolingualis und den Vagosympathicus). Sofern es sich also nicht etwa um eine Wirkung auf die Blutkapillaren oder um eine solche auf den Kreislauf der Drüse handelt, wovon später, müssen wir annehmen, dass das Kohlendioxyd weiter peripheriewärts angreift: entweder am lokalen Nervenzentrum (nach Langley's Bezeichnung), d. h. an den Ursprungszellen des peripherischesten sekretorischen Neurons, wie man es wohl nennen kann, an den Zellen des „autonomen" Nervensystems also, oder an den Nervenendigungen, und zwar entweder der prä- oder der postganglionären Fasern, oder an den Drüsenzellen selbst (an die Nervenfasern denkt man ja wohl zuletzt). Wie dem auch sei, es erscheint immer möglich, dass Langley's Ergebnis die gleiche Wirkung auf die Drüse bedeutet, wie meines. Denn wir haben ja keinen Grund anzunehmen, dass die „paralytische" Sekretion eine abnorme Art der Drüsentätigkeit sei, mit der normalen oder der Pilokarpinsekretion nicht zu vergleichen. Die Erregung gelangt ja nach Langley's Vermutung auch bei der „paralytischen" Sekretion auf dem Nervenwege zur Drüse, nur geht sie vom lokalen Zentrum aus (l. c.). Dies macht natürlich keinen Unterschied.

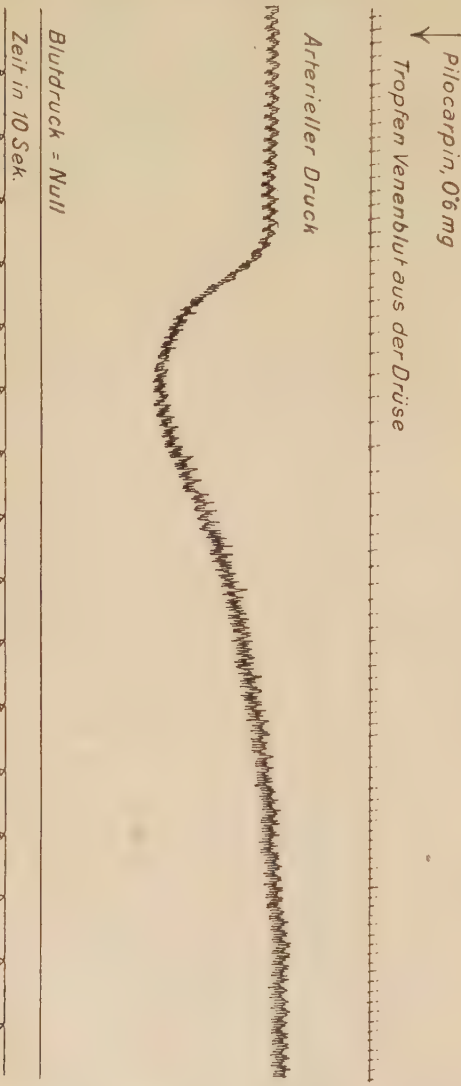


Fig. 3. Einfluss des Blutdrucks auf den Kreislauf der Submaxillardrüse. $^4/_5$.

Ich möchte bemerken, dass es mir mit CO_2 allein (Gasmischung von 21 %) nicht gelang, Sekretion hervorzurufen. Es handelt sich also bei der Steigerung der Pilokarpinwirkung nicht um eine Summation,

sondern um ein Zusammenwirken von Pilokarpin und CO_2. Es erscheint dabei wohl denkbar, dass CO_2 für die Pilokarpinwirkung ganz unerlässlich sei; wir können dies nicht entscheiden, da wir den CO_2-Gehalt des Blutes nicht auf Null bringen können. Sollte es sich aber so verhalten, so hätten wir hier ein „komplexes" Gift (Gift im allgemeinen Sinne von Schmiedeberg); ähnlich wie etwa das komplexe Hämatolysin: Ambozeptor + Komplement wirksam ist, während beide Komponenten für sich unwirksam sind. Für die Beantwortung der oben berührten Frage nach dem Angriffspunkte der CO_2-Wirkung gibt aber dies Verhalten keinen Anhalt, denn daraus, dass die beiden Substanzen in dieser Weise zusammenwirken, kann nicht geschlossen werden, dass sie an derselben Stelle angreifen (also beide am wahrscheinlichen Angriffspunkte des Pilokarpins, den Nervenendigungen an den Drüsenzellen). CO_2 könnte etwa auch die Drüsenzellen sensibilisieren (ihre Erregbarkeit für nervöse Reize steigern).

All diese Überlegungen haben natürlich, wie oben schon erwähnt, nur dann Geltung, wenn sich zeigen lässt, dass CO_2 tatsächlich direkt auf den Sekretionsapparat (Nervensystem oder Drüsenepithel) wirkt, nicht aber auf einem Umwege, d. h. durch Steigerung der Zufuhr von Rohmaterial. Dies wäre möglich, wenn es etwa die Blutkapillaren permeabler machte oder wenn es die Intensität des Blutkreislaufs in der Drüse erhöhte. Über die erste Möglichkeit kann ich nicht entscheiden. Die zweite aber ließ sich auf Grund der folgenden Versuche mit Wahrscheinlichkeit ausschließen.

CO_2 könnte also dadurch wirken, dass es die Durchblutung steigert. Daran wäre vor allem dann zu denken, wenn auf Inhalation von CO_2 der Blutdruck regelmäßig stiege. Wir wissen nämlich, dass die Blutversorgung der Submaxillardrüse von Schwankungen des allgemeinen arteriellen Blutdruckes in hohem Grade abhängig ist, wie das Bayliss gelegentlich hervorgehoben hat[21]). Steigt der Blutdruck, so steigt parallel auch die Kreislaufsintensität der Drüse. Die folgenden Kurven mögen dies illustrieren.

In Fig. 2 sind die Tropfen des aus der Drüse abfließenden Blutes registriert. Es werden dem Tiere 50 cm³ des so verlorenen Blutes durch die andere Jugularvene wieder zugeführt. Der Blut-

21) On Reciprocal Innervation in Vaso-motor Reflexes etc. (Proc. Roy. Soc., 30 B., 1908), S. 351: It appears that this organ is very sensitive to changes in the general blood-pressure. Es kann sogar leicht der Einfluss einer Gefäßerweiterung auf die Durchblutung durch einen Fall des arteriellen Druckes überkompensiert werden. S. Bayliss, The excitation of vaso-dilator nerve-fibres in depressor reflexes, Journal of Physiology 37 (1908), S. 264.

druck steigt und parallel auch die Kreislaufsgröße der Drüse. Dasselbe lässt sich durch Reizung des N. splanchnicus erreichen.

Fig. 3 zeigt den entsprechenden Effekt einer Blutdrucksenkung. Sie ist hier durch die Wirkung von Pilokarpin aufs Herz erzeugt. Man sieht wieder, wie, parallel zum Falle des Blutdruckes, die Zirkulation der Drüse verlangsamt wird. (Das Pilokarpin hat durch seine Wirkung auf die Drüse bekanntlich den entgegengesetzten Effekt; sobald die Sekretion beginnt, nimmt die Zirkulation der Drüse zu.)

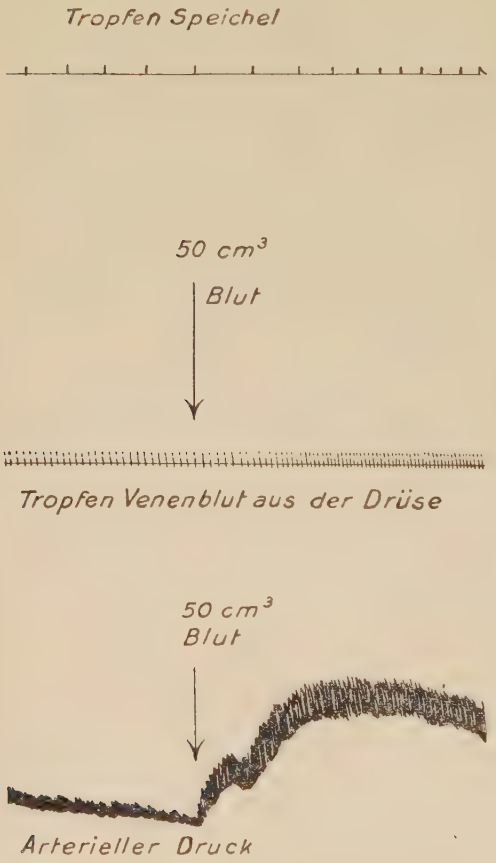


Fig. 4. Einfluss des Blutdrucks auf den Kreislauf der Submaxillardrüse; Einfluss des Drüsenkreislaufs auf die Sekretion. 1/1.

Dass nun, wenn die Blutversorgung zunimmt, auch die Sekretion zunehmen wird, ist zu erwarten und lässt sich auch zeigen. Die Wirkung eines verminderten Zuflusses z. B. ist ja bekannt; bei starker Kompression der Karotis erhält man auf Chordareizung nur geringe Sekretion (Heidenhain). — In Fig. 4 ist Sekretion, Drüsenkreislauf und Blutdruck registriert.

Wiederum wird der Blutdruck durch eine Infusion von Blut in die Höhe getrieben, worauf Zirkulation wie Sekretion ansteigt. Auch Fig. 8 gibt ein Beispiel dafür, dass arterieller Druck und Intensität der Sekretion in dieser Weise parallellaufen, wenn der Einfluss des Blutdruckes nicht durch andere Einflüsse verdeckt ist.

Nun bekommt man aber auf Einatmung von CO_2 durchaus

nicht regelmäßig einen Anstieg des arteriellen Druckes. Vielmehr habe ich gänzlich schwankende Wirkungen erhalten: Steigerung, Nichts, oder Senkung. In Fig. 1 haben wir z. B. nach der ersten CO_2-Gabe eine geringe Steigerung, nach der zweiten keine nennenswerte Wirkung. In Fig. 5 fällt der Blutdruck auf Einatmung von CO_2 bedeutend, wobei dennoch die typische Steigerung der Sekretion deutlich zu sehen ist.

Dies würde nun freilich eine Steigerung der Drüsenzirkulation nicht ausschließen. Ich ging also dazu über, Sekretion und Blutabfluss aus der Vene gleichzeitig zu registrieren. Ergab sich dabei keine Steigerung des Blutabflusses durch CO_2, während die Sekretion, wie regelmäßig, stieg, so war die Erklärung durch Zirkulationssteigerung ausgeschlossen. Die Versuche fielen jedoch positiv aus: es stieg auf CO_2 sowohl Sekretion wie Zirkulation, letztere allerdings nicht immer deutlich. Ein Beispiel gibt Fig. 6. Damit war also die Frage nicht erledigt, da nun entschieden werden musste, ob hier die Zirkulations- oder die Sekretionssteigerung das Primäre war.

Ich registrierte also den Blutabfluss aus der ruhenden Drüse (also ohne Pilo-

Fig. 5. Sekretion der Submaxillardrüse. Anstieg auf CO_2, trotz gleichzeitiger Senkung des arteriellen Blutdrucks. $^2/_3$.

karpingabe) und gab CO_2 in der sonst sicher wirksamen Konzentration von 21 %. Die Zirkulation stieg nicht[22]). Danach müssen wir annehmen, dass die Wirkung des CO_2 nicht auf einer Steigerung des Kreislaufes beruht. Der beobachtete Anstieg des Kreis-

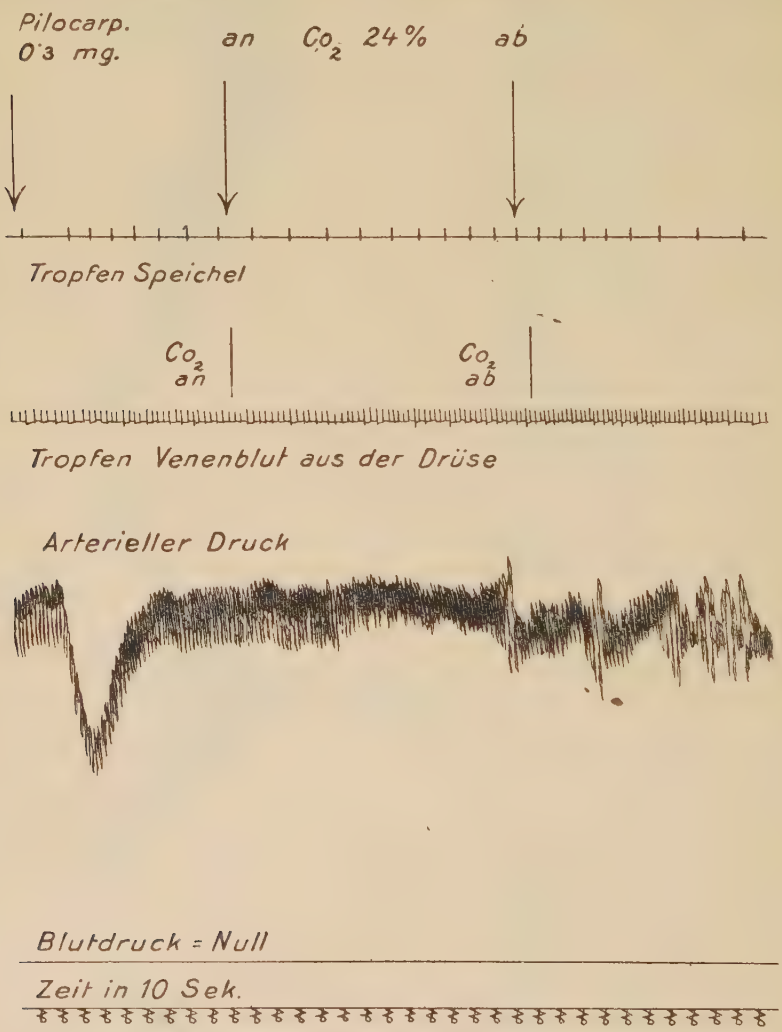


Fig. 6. Einfluss von CO_2 auf Kreislauf und Sekretion der Submaxillardrüse. $^1/_1$.

laufes beim Ansteigen der Sekretion scheint durch die erhöhte Organtätigkeit hervorgerufen zu sein. In den Fällen freilich, wo der Blutdruck auf CO_2 stieg, wird dies seinen Einfluss mit geltend gemacht haben.

22) Auch der Blutdruck blieb in diesem Versuche bei der CO_2-Gabe unverändert.

Da nun das CO_2 immer in Gegenwart von überschüssigem O_2 angewendet wurde, war endlich auch mit der oben nicht berührten Möglichkeit zu rechnen, dass die Wirkung diesem zuzuschreiben wäre. Der darauf gerichtete Kontrollversuch fiel völlig negativ aus.

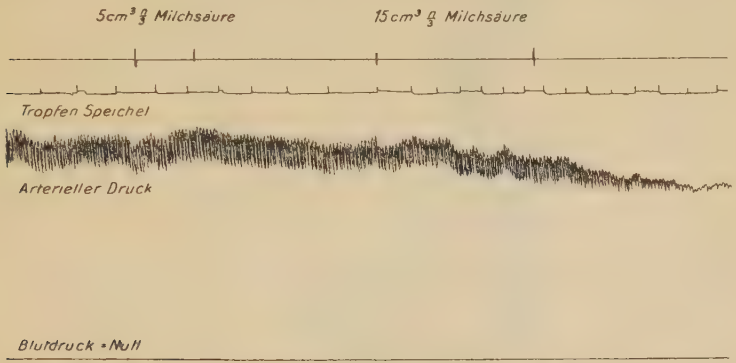
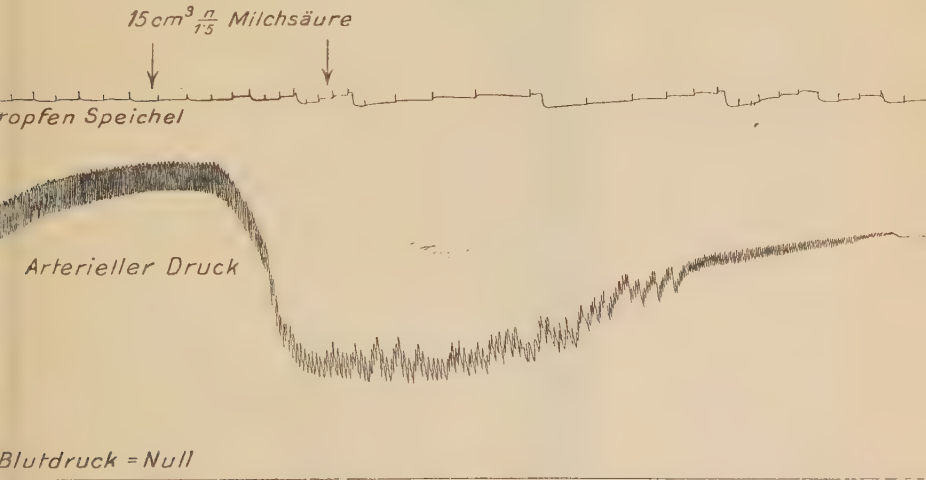


Fig. 7. Sekretion der Submaxillardrüse. Beschleunigung durch Milchsäure. $^1/_2$.

Es erhob sich weiter die Frage, ob die Wirkung des CO_2 eine Säurewirkung sei, also etwa den H-Ionen zuzuschreiben, die sich bilden, wenn das Gas im Blute gelöst wird, oder ob es sich um eine Wirkung des Anions odes etwa des ganzen Moleküls CO_2 oder H_2CO_3 handle.



. 8. Sekretion der Submaxillardrüse. Beschleunigung durch Milchsäure; die hierauf folgen Schwankungen laufen denen des Blutdrucks parallel. $^4/_5$.

Wenn die Wirkung bei Anwendung einer andern Säure ausbleibt, so ist sie anscheinend keine Säurewirkung (ein sicherer Beweis wäre dies freilich nicht). Tritt sie ein, so spricht dies für eine Wirkung des H-Ions, gegen eine Wirkung des CO_3-Ions

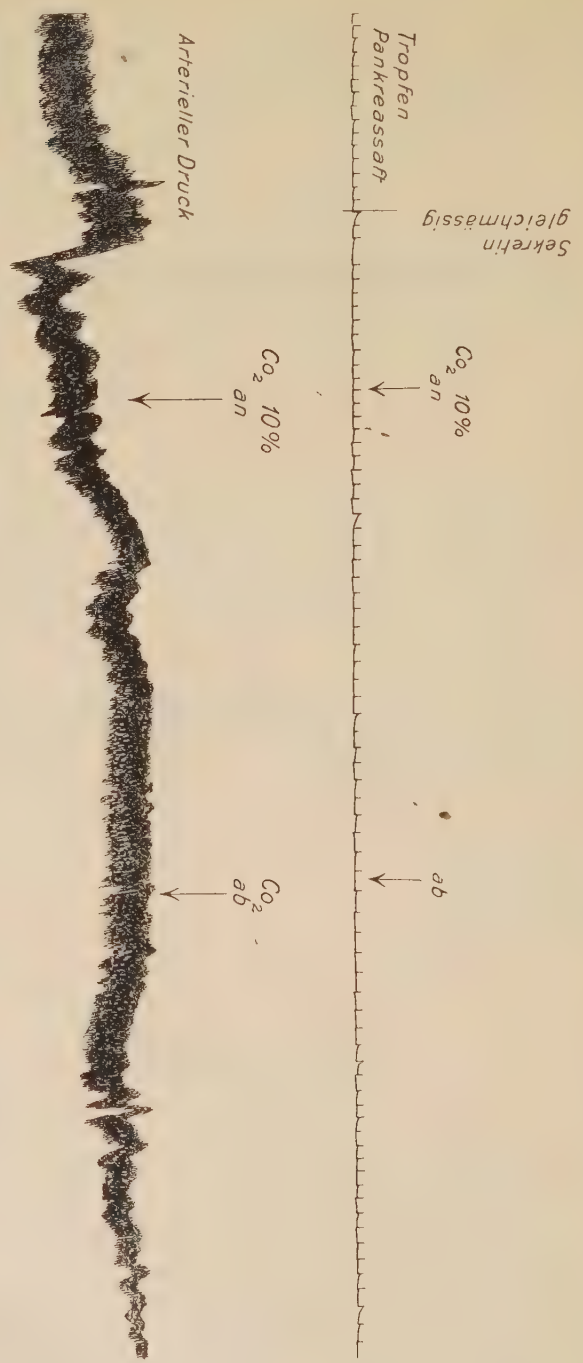


Fig. 9. Pankreassekretion. Hemmung durch CO_2. $^4/_5$.

während die anderen beiden Möglichkeiten offen bleiben, da eine ins Blut infundierte Säure aus den Karbonaten H_2CO_3 frei machen und so indirekt wirken kann.

Ich verwendete zu diesen Versuchen wiederum eine Säure, die normales Stoffwechselprodukt ist, nämlich Äthylidenmilchsäure [23]).

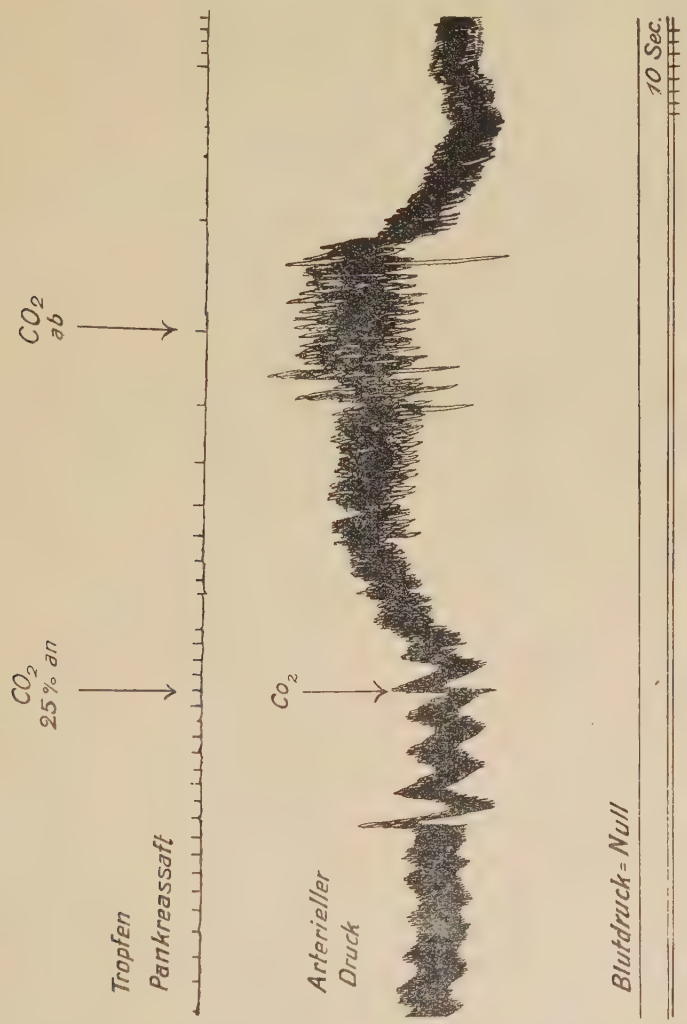


Fig. 10. Pankreassekretion. Hemmung durch CO_2, $^4/_5$.

Wenn durch Pilokarpin stetige Sekretion erzeugt war, infundierte ich Lösungen dieser Säure (n/3 und n/1,5, in Mengen von 5—15 cm³) in phys. NaCl in die Jugularvene. Die Sekretion stieg, wie Fig. 7 und 8 zeigen, wie bei Inhalation von CO_2 (10 cm³ einer n/3-Säure

23) Es wurde die gewöhnliche razemische Mischung genommen; die eigentliche physiologische (d)-Form isoliert anzuwenden, lag keine Veranlassung vor.

waren bei einem Hunde von 7 kg stark wirksam). Es mag daran erinnert werden, dass man der Milchsäure bei der Erregung des Atmungszentrums eine ähnliche Rolle wie der Kohlensäure zuzuschreiben geneigt ist. Die Voraussetzung also, dass die Milchsäure in diesen Versuchen direkt — nicht durch Vermittlung der Karbonate — gewirkt hat, erscheint wohl ansprechend. Dies spräche also für die Annahme, dass für die sekretionssteigernde Wirkung des CO_2 die H-Ionen verantwortlich sind, m. a. W. dass diese Wirkung von einer Verminderung der Blutalkaleszenz herrührt.

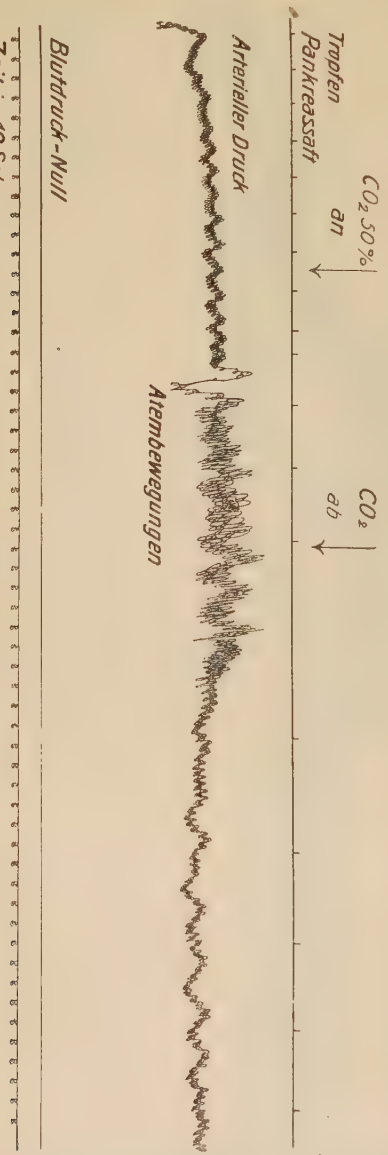


Fig. 11. Pankreassekretion. Hemmung durch CO_2. $^1/_2$.

Über das Verhalten des Kreislaufes bei Milchsäureinfusion habe ich keine besonderen Versuche gemacht. Ich möchte nur betonen, dass der Blutdruck stets um mehr oder weniger hohe Beträge fiel[24]). Durch einen starken Fall kann die anfängliche Steigerung der Sekretion gelegentlich überkompensiert werden; dies illustriert Fig. 8, wo die Intensität des Speichelflusses nach vorhergehender Zunahme parallel der Blutdrucksenkung abnimmt. Das ist nach dem, was oben über den Zusammenhang zwischen arteriellem Druck und Kreislauf der Drüse gesagt worden ist, durchaus verständlich.

Wir gehen zur Wirkung des CO_2 auf die Pankreassekretion über. Wie schon eingangs erwähnt, verwendete ich als Reiz Sekretinlösungen, die aus der Dünndarmschleimhaut des Versuchstieres in der von Bayliss und Starling angegebenen Weise gewonnen wurden (Extrakt mit verdünntem HCC, aufgekocht, fast neutralisiert und filtriert). Die so angeregte Sekretion

24) S. darüber Mathison, l. c.

wird durch Kohlendioxyd (Mischungen von 10—15% Vol. gehemmt (Fig. 9, 10, 11). Setzt man die Zufuhr aus, so wird der Saftfluss wieder schneller. Die Wirkung tritt regelmäßig ein, wenn auch nicht immer mit gleicher Deutlichkeit.

Bei diesen Versuchen hatte CO_2 (zufällig?) eine steigernde Wirkung auf den Blutdruck. Man könnte nun versucht sein, aus den Kurven einen Parallelismus zwischen Blutdruck und Sekretionsgeschwindigkeit in dem Sinne herauszulesen, dass die Sekretion bei steigendem Blutdruck sinkt, bei sinkendem steigt. Es würde dies eine zirkulatorische Erklärung der Sekretionshemmung gestatten, wenn man annehmen wollte, dass die hier beobachteten Blutdrucksteigerungen der Ausdruck einer Gefäßkontraktion im Splanchnicusgebiete seien, wodurch die Blutversorgung des Pankreas abnehmen würde. Untersuchungen, die Dr. Itami in Professor Starling's Laboratorium über die Ursache der auf CO_2 oft zu beobachtenden Blutdrucksteigerung angestellt hat, lassen an eine solche Deutung denken. Die Registrierung des Herzvolumens und des Volumens einer Darmschlinge ergab in seinen Versuchen, dass bei Anwendung von Gasgemischen, die wenig CO_2 enthielten, ein Anstieg des Blutdruckes hauptsächlich von einer vergrößerten Ausgabe des Herzens herrührte, während das Darmvolumen unverändert blieb oder schwach zunahm. Bei hohen CO_2-Konzentrationen aber spielte tatsächlich aktive Vasokonstriktion im Splanchnicusgebiete mit; mit dem Anstiege des Blutdruckes fiel das Darmvolumen. Ebenso hat Mathison, in Versuchen an Katzen, nach derselben Methode gefunden, dass Gasmischungen, die über 20% CO_2 enthielten, den Blutdruck durch Erregung der spinalen vasokonstriktorischen Zentren in die Höhe trieben, während die Wirkung bei kleineren Konzentrationen von einer Beeinflussung der Herztätigkeit herrührte[25]). Für die Anwendung dieses Ergebnisses auf meine Versuche ist zu beachten, dass Mathison diesen Schwellenwert der Konzentration nur am enthaupteten („spinalen") Tiere fand, während sich das bulbäre vasokonstriktorische Zentrum viel empfindlicher erwies; hier waren 5% CO_2 schon wirksam. Demnach erscheint es, wie gesagt, nicht ausgeschlossen, dass die Hemmung der Pankreassekretion durch CO_2 auf Anämie der Drüse beruhe. Diese Deutung verliert an Wahrscheinlichkeit, wenn man beachtet, dass die Sekretion nach Aussetzen der CO_2-Zufuhr zwar wieder zunimmt, die ursprüngliche Geschwindigkeit aber noch lange nicht erreicht, wenn der Blutdruck längst wieder auf den ursprünglichen Betrag gesunken ist (s. die Kurven). Freilich ist eine Nachwirkung der supponierten Anämie vielleicht nicht ausgeschlossen[26]), auch ist

25) The action of asphyxia upon the spinal animal. Journal of Physiology 41, Heft 5, S. 416 (1910).

26) Dergleichen ist nicht unbekannt. Heidenhain hat Ähnliches für die

natürlich im Auge zu behalten, dass der Blutdruck allein keinen sichern Schluss auf den Zustand der Gefäße gestattet. Von einer genaueren Verfolgung der Kreislaufsverhältnisse habe ich jedoch bei diesen Versuchen abgesehen, da sich die folgende Deutung als die wahrscheinlichere darbot.

Deutung der CO_2-Wirkung beim Pankreas, nebst Bemerkungen und Versuchen über den Ursprung der sauern und alkalischen Reaktion mancher Sekrete.

Der Pankreassaft ist ein stark alkalisches Sekret Seine Bildung aus dem annähernd neutralen Blutplasma erfordert osmotische Arbeit, da Hydroxylionen konzentriert werden. Diese Arbeit ist um so größer, je mehr Saft abgesondert wird und je größer der dabei erzeugte Konzentrationsunterschied; ihr Minimalbetrag ergibt sich aus den in der Einleitung entwickelten Formeln. Setzen wir also die Konzentration der Hydroxylionen im Blutplasma herab, indem wir Säure, etwa Kohlensäure, einführen, so wird dieselbe Saftmenge nur mit größerer Arbeitsleistung erzeugt werden können. Bleibt nun der Sekretionsreiz unverändert, während wir diese Änderung des Blutes vornehmen, so hat die Drüse keinen Grund, mehr Arbeit zu leisten und wird daher weniger Saft absondern. Damit steht es im Einklange, dass die Hemmungswirkung auch mit Milchsäure sehr deutlich zu erhalten ist (Fig. 12)[27]. (Ich wandte bei einem Tier von 10 kg Dosen von 20 cm^3 n/3- und von 10 cm^3 n/1-Lösung an.)

Die hier versuchte Deutung gilt aber nur unter der Voraussetzung, dass nicht auch die Alkalinität des Saftes abnimmt, wenn wir die des Blutplasmas vermindern. Da mir direkte experimentelle Daten hierüber vorläufig nicht zur Verfügung stehen, solche auch nicht ganz ohne Schwierigkeit zu erhalten wären, da der Pankreassaft an der Luft CO_2 verlieren kann, so sei im folgenden nur eine Hypothese mitgeteilt, die es vielleicht einigermaßen plausibel erscheinen lassen wird, dass das eben aufgestellte Postulat erfüllt

Submaxillardrüse gefunden. S. bei Langley, Schäfer's Text Book, Vol. 1, p. 509: On allowing the blood to flow again through the gland, the chorda saliva does not at once attain its normal amount. S. auch bei Pawlow in Nagel's Handbuch Bd. 2, S. 678—79. Das Original in den Studien des physiologischen Instituts zu Breslau, Leipzig 1868: Beiträge zur Lehre von der Speichelabsonderung, Kap. 7, Versuch 88.

27) Allerdings konnte Mathison auch mit Milchsäure eine Gefäßzusammenziehung im Darme herbeiführen (l. c.).

sein könnte. Es folgen dann einige Versuche, die diese Hypothese zu stützen scheinen.

Es handelt sich um die Frage: wie haben wir uns die Vorgänge zu denken, durch die Sekrete gebildet werden, deren Reaktion von der des Blutplasmas abweicht? Können wir uns insbesondere für die Bildung alkalischer Sekrete Einrichtungen denken, die die Reaktion des Saftes von der des Blutplasmas unabhängig machten, oder gar eine Abhängigkeit in dem Sinne mit sich brächten, dass der Saft um so alkalischer würde, je weniger alkalisch das Plasma?

In der Tat ist eine solche Einrichtung denkbar. Die darüber zu bildenden Vorstellungen schließen sich unmittelbar an eine Anschauung an, die mein Vater zur Erklärung der sauern Reaktion von Sekreten — Harn und Magensaft — entwickelt hat[28]). Eine etwas eingehendere Darstellung und kritische Besprechung seiner Theorie dürfte an dieser Stelle aus zwei Gründen nicht unangebracht erscheinen. Erstens wird darin zur Erklärung der Salzsäurebildung die Kohlensäure in Anspruch genommen, wodurch der Gegenstand zum Thema dieses Aufsatzes in engster Beziehung steht. Zweitens wird uns die Kritik der Theorie ein gutes Beispiel dafür geben, dass wir bei chemischen und physikalisch-chemischen Betrachtungen alsbald

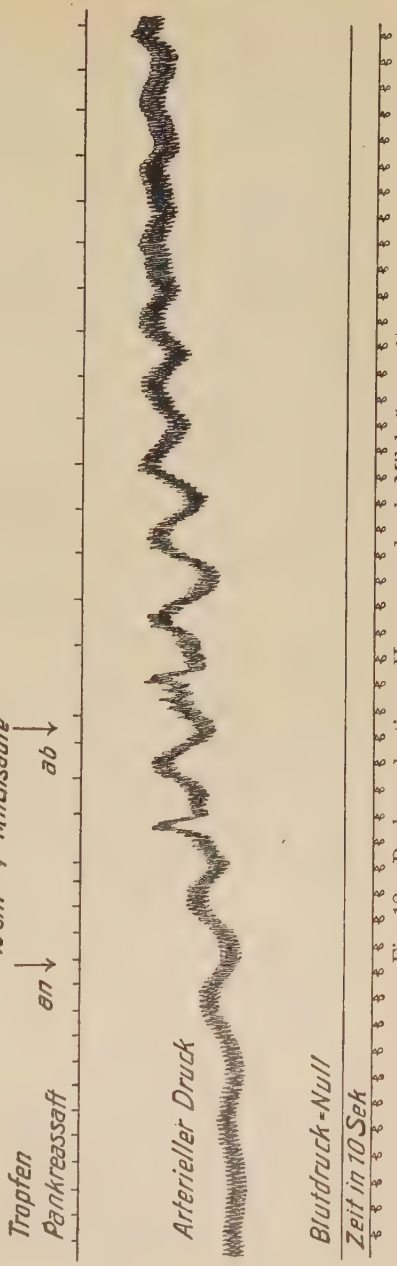


Fig. 12. Pankreasekretion. Hemmung durch Milchsäure. ²/₃.

28) L. Liebermann: Studien über die chemischen Prozesse in der Magenschleimhaut. Math. und naturwiss. Berichte aus Ungarn. Bd. 9, 1891; auch in Pflüger's Arch. Bd. 50, S. 25—54. — Notiz über das chemische Verhalten des Nierenparenchyms. Pflüger's Arch. Bd. 50, S. 55—56. — Neue Untersuchungen

auf Schwierigkeiten stoßen, sobald wir den Einzelheiten gerecht werden wollen; und dass sich immer wieder der Begriff der „aktiven" Zelltätigkeit aufdrängt. Dies zur Rechtfertigung für die folgende Abschweifung.

Die Theorie geht aus vom chemischen Verhalten des Drüsenparenchyms Säuren und Alkalien gegenüber. Der Magenschleimhaut sowohl wie dem Nierenparenchym lässt sich nach Belieben saure und alkalische Reaktion erteilen, wenn man die Gewebe mit schwachen oder verdünnten Säuren oder Alkalien behandelt. Übergießt man z. B. sauer reagierendes Nierengewebe mit Sodalösung und wäscht mit Wasser aus, so reagiert das Gewebe alkalisch; behandelt man es dann mit CO_2 und wäscht wieder aus, so reagiert es sauer. Ebenso verhält sich die Magenschleimhaut.

Dieses Verhalten rührt — der Hauptsache nach wenigstens — von einem Stoffe her, der als eine Verbindung von Eiweiß mit Lezithin aufzufassen ist und Lezithalbumin genannt wurde. Er verhält sich wie eine Säure. In Wasser ist er so gut wie unlöslich. Seine Alkaliverbindung ist eine stark quellbare Substanz, die aber auch keine eigentliche Lösung mit Wasser gibt.

Ein solcher saurer Zellbestandteil kann nun auf zweierlei Art bei der Bildung saurer Sekrete wirksam werden. Entweder er setzt sich selbst mit neutralen oder alkalischen Salzen um. Oder die Säure entsteht durch eine andere Reaktion, und der saure Zellbestandteil begünstigt ihre Bildung dadurch, dass er das dabei entstehende Alkali bindet.

Der erste Mechanismus wurde für die Erklärung der sauern Reaktion des Harnes angenommen. Hier gelang es tatsächlich, die Bildung der sauern Flüssigkeit in einfachster Weise nachzuahmen, indem z. B. eine Lösung von Na_2HPO_4 über Lezithalbumin oder unverändertes Nierengewebe filtriert wurde. Es floss eine saure Flüssigkeit ab. Blutserum über Lezithalbumin filtriert ergab dasselbe.

Entsteht die Säure des Harnes so, so muss er neutral oder alkalisch werden, sobald der saure Zellbestandteil gesättigt ist. Dieses Postulat steht mit der Erfahrung im Einklang. Dass der Harn dennoch nur ausnahmsweise nicht sauer ist, wird dadurch erklärt, dass Kohlensäure den sauern Zellbestandteil regeneriert.

Die Fähigkeit des Lezithalbumins, Phosphat zu zersetzen, konnte zur Erklärung der schwach sauern Reaktion des Harnes genügen. Bekanntlich ist ja die Azidität hier sehr gering, wie die elektrometrische Messung zeigt. Anders bei Magensaft. Hier sollen viel größere Säuregrade verständlich gemacht werden; es ist, wenn man so will, die Bildung der Salzsäure zu erklären.

über das Lezithalbumin. Studien über die chemischen Vorgänge bei der Harnsekretion. Pflüger's Arch. Bd. 54, S. 573—606, 1893.

Wir wollen bei den Verhältnissen der Magensaftsekretion schon deswegen etwas länger verweilen, weil der Magensaft als Verdauungsflüssigkeit und als periodisch abgesondertes Sekret in jeder Beziehung eine bessere Analogie zum Pankreassafte bietet.

Die Salzsäure könnte entstehen durch unmittelbaren Umsatz zwischen Lezithalbumin und Kochsalz oder anderen Chloriden. Dass diese Reaktion wirklich stattfinde, wird von allgemein-chemischen Grundsätzen gefordert; es fragt sich nur, ob es in merklichem Maße geschieht. Die darauf gerichteten Versuche fielen negativ aus. Ob dies daran lag, dass das Lezithalbumin keine genügend starke Säure ist, in der Konzentration, wie sie in den Versuchen zur Wirkung kam, Kochsalz zu zersetzen, oder an sonstigen ungünstigen Reaktionsbedingungen, muss dahingestellt bleiben. Jedenfalls schien für die Annahme eines solchen direkten Umsatzes die experimentelle Grundlage nicht gegeben und es wurde daher die zweite oben angeführte Möglichkeit zur Erklärung herangezogen.

Die Kohlensäure dürfte nun zwar keine stärkere Säure als das Lezithalbumin sein. Sie ist aber viel löslicher und kann daher was ihr an Dissoziation abgeht durch Konzentration ersetzen, so dass die Wasserstoffionen doch genügende Massenwirkung erlangen. Es ließ sich experimentell zeigen, dass sie Alkalichloride in merklicher Menge zersetzt, wenn nur für Störung des Gleichgewichtes gesorgt wird, wenn also wenigstens eines der Reaktionsprodukte entfernt oder reaktionsunfähig gemacht wird. Es wurde hiezu die entstehende Salzsäure durch Kupferoxyd gebunden[29]).

Nimmt man statt Chloriden Jodide, so lässt sich noch in anderer Weise für die Entfernung des einen Produktes sorgen. Man bereitet eine Lösung von KJ und KJO_3; leitet man CO_2 ein, so scheidet sich Jod aus.

Hier hatte also die Kohlensäure zwei starke Säuren freigemacht, HJ und HJO_3. Diese Produkte wurden durch ihre Wirkung aufeinander entfernt. (Die Annahme, dass die Kohlensäure nur auf eines der beiden Salze direkt gewirkt habe, führt natürlich auf dasselbe hinaus.)

Dieselbe Reaktion zwischen Kohlensäure und Chloriden soll es nun sein, die in der Magenschleimhaut Salzsäure bildet. Es liegt nahe, zu fragen, ob auch hier für die Entfernung wenigstens eines Reaktionsproduktes gesorgt sein muss, damit die Salzsäurebildung merklich werde. Das ist nicht selbstverständlich, da die Kohlensäure in viel größerer Konzentration einwirken kann als in vitro.

Ob dies wirklich der Fall sein muss, ob wir die Salzsäurebildung unter diesen Umständen nur dann verstehen können, wenn

29) L. Liebermann: Über die zersetzende Wirkung der Kohlensäure auf die Salze der Alkalimetalle. Math. und Naturwiss. Berichte aus Ungarn, Bd. 8, S. 326—333, 1890.

wir sehr große Kohlensäurekonzentrationen annehmen, wird sich zeigen, wenn wir versuchen, uns von den Einrichtungen Rechenschaft zu geben, die hier für die Inaktivierung der Reaktionsprodukte sorgen könnten. Wir müssen zusehen, ob diese allein die Verhältnisse verständlich machen.

Man könnte sich wohl vorstellen, es werde hier von den Produkten das Natriumkarbonat inaktiviert, und zwar käme diese Aufgabe dem Lezithalbumin zu. Es wird aber hiegegen eingewendet werden können, dass dieser Stoff einer Lösung von Chloriden, die Kohlensäure enthält, kein Alkali entziehen könne, wenn er einer Lösung von Chloriden allein keines entziehen kann.

Oder die Inaktivierung greift an der Salzsäure an, und zwar könnte diese Aufgabe der Diffusion zugewiesen werden. Da die Salzsäure rascher diffundiert als das Natriumkarbonat, so würde sie dadurch aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Auch diese Annahme genügt nicht, wenn wir keine sehr hohen Kohlensäurekonzentrationen annehmen; sie scheitert an den quantitativen Verhältnissen. Ein Stoff diffundiert immer von Orten höherer zu Orten niedrigerer Konzentration. — Nun erreicht aber die Konzentration der Salzsäure auch im menschlichen Magensaft Werte über n/20; das ist die Konzentration an dem Orte, nach dem hin die Diffusion gerichtet sein soll. Eine noch höhere muss also in den Zellen herrschen, wo die Säure entsteht. Dass dies nur bei enorm hohen Konzentrationen der Kohlensäure erreicht werden kann, viel höheren als die höchsten, die im Blute gemessen worden sind, liegt auf der Hand.

Solche Konzentrationen werden wir also annehmen müssen. Wir werden daran nichts Sonderbares finden, denn es handelt sich um die Konzentration in den Zellen, von wo ja die Kohlensäure durch Diffusion nach dem Blute zu strömen soll[30]). Wie die hohe Konzentration hier entsteht, ob durch den Stoffwechsel der Zelle allein, was am nächsten liegt, oder durch eine aktive Fähigkeit der Zelle, CO_2 aufzuspeichern, mag dahingestellt bleiben. Es wird sich zeigen, dass die erste, einfache Annahme nicht ganz unbedenklich ist.

Die oben aufgestellte Annahme über die chemische Rolle des Lezithalbumins lassen wir nun keineswegs fallen. Nur machen wir diesen Stoff nicht für den ganzen Mechanismus verantwortlich.

Wenn, wie oben bemerkt wurde, eine Schwierigkeit darin steckt, anzunehmen, das Lezithalbumin entziehe einer sauern Lösung Alkali, so heisst das nicht, dass es keines bindet, sondern dass dies wohl

30) Eher wird man es sonderbar finden können, dass der Magensaft nicht auch ungeheure Mengen von CO_2 enthält, wenn doch die CO_2-Konzentration in den Zellen so hoch sein soll. Den Grund weiß ich nicht. Vielleicht sind die Zellen für CO_2 schwer permeabel.

nur bei alkalischer Reaktion des Zellinhaltes in nennenswertem Maße geschieht. Alkalische Reaktion wird auftreten können, wenn die Kohlensäurebildung geringer wird, etwa wenn die Zelle erschöpft ist. Dann diffundiert allmählich der Rest der Salzsäure und der Kohlensäure hinaus und Alkali bleibt zurück. Es wird dann gebunden. Erholt sich die Zelle wieder, so wird sie zu weiterer Säurebildung geeigneter sein als wenn sie Alkali in Lösung enthielte. Das Lezithalbumin macht also das Alkali unschädlich. Diese Bindung wird besonders wirksam sein, wenn das Alkalilezithalbumat wenig reaktionsfähig ist, so, dass es sich nur langsam zur Säure zurückbilden kann, wenn die Reaktion des Zellinhaltes wieder sauer wird. Die Quellung könnte tatsächlich die Alkaliverbindung in einen solchen trägen Zustand bringen (l. c. S. 295).

Das Lezithalbumin muss nun aber in der Ruheperiode regeneriert werden, da es für die nächste Sekretion wieder als saurer Stoff zur Verfügung stehen soll. Die Reaktion zwischen ihm und Alkali (Karbonat) muss sich also umkehren. Sind die Bedingungen für diese Umkehr während der Ruhe gegeben?

Die Kohlensäurebildung in den Zellen wird während der Ruhe geringer als während der Tätigkeit sein, was gegen eine Umkehr wirken muss[31]). Gibt es andere Umstände, die dies überkompensieren können?

Wenn die entstehende Salzsäure nicht mehr weggeschafft wird, so muss die Azidität in den Zellen steigen. Bleiben wir bei der Vorstellung, dass es Diffusion sei, die bei der Tätigkeit die Salzsäure wegschafft, so wird man nicht unmittelbar einsehen können, warum diese während der Ruhe nicht mehr spielen soll.

Dies scheint aber plausibel zu werden, wenn man die histologischen Verhältnisse berücksichtigt.

Bekanntlich bestehen die Drüsenschläuche des Magens aus Haupt- und Deckzellen. Bekannt ist es auch, dass die Bildung der Salzsäure ausschließlich den Deckzellen zugeschrieben wird. Die Salzsäure wird also einem nicht sauern Sekrete der Hauptzellen beigemischt. Diese Vermischung würde im Lumen der Drüsenschläuche vor sich gehen. Hier herrscht aber während der ganzen Dauer der Sekretion eine nach dem Mageninnern zu gerichtete Strömung des nicht sauern Hauptzellensekretes. Wir wollen sie der Kürze halber den neutralen Strom nennen. Die Salzsäure, die aus den Deckzellen kommt, mischt sich dem neutralen Strom bei und wird von diesem fortgeschwemmt. Dadurch wird die Konzentration der Säure im Drüsenschlauche andauernd

31) Sind die Drüsenzellen für CO_2 schwer permeabel — eine Vorstellung, die oben aus anderen Gründen schon auftauchen musste — so wird das während der Tätigkeit gebildete CO_2 lange darin zurückbleiben. Das schaffte zwar noch nicht die Umkehrbedingungen, die wir brauchen, wäre aber doch für die Umkehr günstig.

niedriger als in den Deckzellen gehalten und eine anhaltende Diffusion der Säure dahin ermöglicht. Sobald nun die Sekretion und damit der neutrale Strom stillsteht, muss sich die Säure in den Drüsenschläuchen stauen; alsbald wird die Diffusion dahin ins Stocken gebracht; es tritt Rückstauung der Säure in den Deckzellen ein. Die Säurekonzentration steigt so weit, dass die Bedingungen für die Zersetzung des Alkalilezithalbumates gegeben werden. Kohlensäure wird fortwährend zugeführt, wenn auch ihre Bildung in den Zellen selbst während der Ruhe weniger intensiv sein dürfte, und das saure Lezithalbumin allmählich regeneriert.

Dass das Lezithalbumin die beschriebenen Reaktionen wirklich eingeht, dafür sehe man die Gründe in der oben zitierten Abhandlung. Damit ist aber nicht gesagt, dass die hier versuchte eingehendere Ausführung der Gleichgewichtsbedingungen, von denen diese Reaktionen abhängen, das richtige treffen müsste. Insbesondere wird die oben als möglich angenommene Rolle der Diffusion mit Vorbehalt aufzunehmen sein.

Man wird vielleicht darin schon eine Schwierigkeit sehen, dass HCl durch Diffusion in den Magensaft gelangen soll, wo doch Diffusion den Unterschied der H-Ionenkonzentration zwischen Blutplasma und Magensaft auszugleichen streben muss. Hierauf genügt es zu bemerken, dass es sich hier um Diffusion zwischen dem Inhalte der Scheidewand (Drüsenzelle) und der Lösung auf der einen Seite[32]) handelt, nicht aber um Diffusion zwischen den Lösungen zu beiden Seiten.

Wer in den sehr hohen CO_2-Konzentrationen, die wir in den Zellen annehmen mussten, eine Schwierigkeit sieht[33]), wird die Separation der Salzsäure einer aktiven Tätigkeit der Deckzellen zuschreiben. Diese Annahme wird man auch dann machen müssen, wenn einem die Stauung des Sekretes bei stillstehender Sekretion für die Umkehrung der Lezithalbuminreaktion nicht genügend scheint. Nimmt man eine solche „Separierfähigkeit" an, so wird man die Umkehrbedingungen für die Lezithalbuminreaktion einfach darin sehen, dass diese aktive Separation aufhört, sobald die Sekretion überhaupt stillsteht. Sie würde eben gleichzeitig aufhören mit der

32) Es wird damit nicht behauptet, dass nach der anderen Seite nichts diffundierte.

33) Ob in den Deckzellen so viel CO_2 gebildet werden kann, dass die tägliche Menge HCl davon herzuleiten ist, hängt davon ab, wie lange eine einmal gebildete Menge CO_2 in den Zellen bleibt. Wir haben schon erwähnt, dass einige Erscheinungen durch schlechte Permeabilität der Zellen für CO_2 zu deuten wären. Freilich hatten wir an anderer Stelle annehmen müssen, dass die CO_2-Konzentration in den Zellen periodisch sinkt (um die Bindung des Alkali an das Lezithalbumin verständlich zu machen). Doch ist dies kein Widerspruch, da wir ja über die Länge dieser Perioden gar nichts wissen.

aktiven Tätigkeit, die das Wasser abscheidet. Für diese hatten wir ohnehin keine Erklärung versucht und hatten sie doch nötig, als treibende Kraft der „neutralen Strömung".

Dagegen wird die Tatsache, dass die Drüsenzellen Wasserstoffionen konzentrieren — von der Konzentration im Blutplasma auf die im Magensafte hinaufbringen — zu einer solchen Annahme nach den obigen Erklärungsversuchen wohl nicht zwingen. Wir kommen auf die osmotische Arbeit der Reaktionsänderung beim Pankreas noch zu sprechen[34]).

Es sei nochmals betont, dass die Rückkehr zur „aktiven" Tätigkeit nach einem Erklärungsversuch nichts anderes meinen kann als die Annahme von Kräften oder Wirkungsbedingungen, die in dem Erklärungsversuch keine Rolle gespielt hatten. Jede „Aktivitätstheorie" muss sich bei genauer Kenntnis der wirksamen Kräfte und ihrer Wirkungsbedingungen in eine exakte Theorie auflösen.

Wir haben nun zu sehen, ob sich diese Überlegungen auf den Fall der Pankreassekretion anwenden lassen, ob sich also auch ein alkalisches Sekret nach einem ähnlichen Mechanismus bilden kann. Wir werden sogleich sehen, dass dies möglich ist und dass wir uns von den Erscheinungen sogar viel leichter und befriedigender als beim Magen Rechenschaft geben können.

Enthalten die Drüsenzellen des Pankreas einen Stoff, der sich Säuren und Alkalien gegenüber nach Art der Lezithalbumine verhält — etwa auch ein Lezithalbumin — so wäre der gewünschte Mechanismus, rein chemisch genommen, dadurch gegeben. Das Natriumkarbonat des Pankreassaftes entstünde durch Einwirkung von Kohlensäure auf die Alkaliverbindung des supponierten Stoffes; diese würde während der Ruhe regeneriert, indem sie etwa mit dem $NaHCO_3$ und dem Na_2HPO_4 des Blutes reagierte.

Die Bedingungen für die Umkehr der Lezithalbuminreaktion lassen sich hier leicht genug formulieren. Bei der Rückkehr zur Ruhe wird die Kohlensäurebildung in den Zellen abnehmen. Dieser Umstand, der uns bei der Salzsäuresekretion Schwierigkeiten machte, könnte hier allein genügen, die Gleichgewichtsbedingungen im gewünschten Sinne zu ändern. Die Stauung des Sekretes bei stillstehender Sekretion können wir hier nicht in Anspruch nehmen, da wir keinen Grund haben, neben dem alkalischen Strom einen neutralen vorauszusetzen.

Die Vorgänge in den Drüsenzellen des Pankreas wären demnach in einigen Punkten denen in den Deckzellen des Magens ähn-

34) Denkt man sich die hohe Salzsäurekonzentration etwa durch Rückresorption von Wasser in den Drüsenschläuchen entstanden, so nimmt man damit auch eine besondere Zellaktivität an. Denn diese Resorption wäre eine solche, die einen Konzentrationsunterschied erzeugt. Sie bedürfte ebenso einer besonderen Erklärung wie die, die in den Nierentubulis vor sich gehen soll.

lich. Ein wesentlicher Unterschied bestünde in der Verschiebung der Phasen, denn beim Pankreas müsste der saure Zustand des säureartigen Zellbestandteiles in die Ruheperiode fallen. Ist diese besondere Art der Koinzidenz einmal gegeben, so wird es nach den obigen Ausführungen vielleicht nicht ganz undenkbar erscheinen, dass die einmal „eingestellten" Mechanismen im Magen wie im Pankreas automatisch in der gewünschten Periodik fortarbeiteten. Wie es aber zu dieser prästabilierten Harmonie gekommen sein mag, dafür sehe ich vorderhand keine einigermaßen begründete Deutung.

Es ist unleugbar, dass mit der Annahme einer aktiven Separationstätigkeit der Zellen diese Schwierigkeit ohne weiteres behoben würde. Nehme ich an, dass die Magendrüsenzellen, sobald sie überhaupt sezernieren, auch die besondere Aktivität entfalten, irgendwie entstandene Säure zu separieren, die Pankreaszellen, sobald sie überhaupt sezernieren, irgendwie entstandenes Alkali separieren — absondern im wahren Sinne des Wortes — so sind natürlich nicht nur die sonst zum Teil nur gezwungen zu konstruierenden Gleichgewichtsbedingungen, sondern auch ihre so schwer zu begreifende Verteilung auf Ruhe und Tätigkeit „erklärt". Die „exakte" Theorie dagegen hat hier einstweilen eine Lücke. Ohne zu versuchen, sie auszufüllen, möchte ich nur auf eines aufmerksam machen. Die Prozesse in der Magenschleimhaut haben wir in Verbindung gebracht mit der Fähigkeit dieses Gewebes, Alkali zu binden und es wieder abzugeben. Dieses Verhalten ließ sich auf den Lezithalbumingehalt des Gewebes zurückführen. Mit einer ähnlichen Fähigkeit des Pankreasgewebes haben wir die Bildung des Alkali für dieses Sekret in Zusammenhang gebracht.

Obschon sich nun das Pankreasgewebe ebenso verhält — wie die sogleich mitzuteilenden Versuche zeigen — ist es doch nicht ausgemacht, dass dieses Verhalten von demselben Stoffe herrühre. Das wenigstens lässt sich also der hier vorgetragenen Hypothese einstweilen nicht vorwerfen, dass sie dieselbe Substanz einmal für die saure, ein andermal für die alkalische Reaktion eines Sekretes verantwortlich machen will. Doch will ich nicht behaupten, dass diese sehr allgemeine Bemerkung den Unterschied zwischen Pankreas und Magen verständlicher mache.

Ich habe einige Versuche mit Pankreasgewebe gemacht, die zeigen, dass dieses tatsächlich Alkali bindet und es auf Behandlung mit Kohlendioxyd abgibt, so dass man auf diese Weise eine dem Pankreassaft ähnliche, insbesondere alkalische Lösung erhalten kann. Die Versuche sind ganz ähnlich ausgeführt worden, wie einige der in den oben zitierten Abhandlungen beschriebenen.

Zerkleinertes Rinderpankreas wurde mit destilliertem Wasser so lange gewaschen, bis die Waschflüssigkeit nicht mehr blutig ge-

färbt erschien. Die Substanz reagierte auf Lackmuspapier deutlich sauer. Einige Gramm Substanz wurden nun entweder ohne weiteres, oder nachdem sie mit Sand zu einem feinen Brei zerrieben waren, mit verdünnter Na_2CO_3-Lösung (0,02 n) kurze Zeit digeriert, dann mit destilliertem Wasser gewaschen (durch Dekantation, oder auf einem Drahtsieb, der feine Brei durch Zentrifugieren), bis das Waschwasser nicht mehr alkalisch reagierte. Prüfte ich nun die Reaktion der Substanz, indem ich Lackmuspapier andrückte, so fand ich sie alkalisch. Es ist bei der Prüfung zu beachten, dass die Bläuung nicht augenblicklich ihre volle Stärke erreicht.

Die so vorbehandelte Substanz suspendierte ich nun in destilliertem Wasser und teilte die Suspension in zwei Teile. In die eine leitete ich etwa 10– 15 Minuten lang einen Strom von Kohlendioxyd ein. Die Substanz nahm dadurch saure Reaktion an. Nun wurden beide Suspensionen filtriert oder zentrifugiert und die beim Zentrifugieren erhaltenen Flüssigkeiten überdies filtriert. Dann wurden beide auf dem Wasserbade eingedampft, um überschüssiges Kohlendioxyd zu verjagen, und die Rückstände wurden mit gleichen Mengen Wasser ausgezogen. Der Auszug des Rückstandes, den das Filtrat der mit CO_2 behandelten Suspension hinterlassen hatte, erwies sich stets deutlich bis stark alkalisch, während die Kontrolle in einem Versuche gar nicht, in anderen doch viel schwächer alkalisch reagierte.

Da man gegen diese Versuche wohl einwenden könnte, die Behandlung mit Sodalösung versehe das Gewebe mit einem so großen Vorrat an Alkali, wie er unter physiologischen Verhältnissen vielleicht niemals zur Verfügung stehe, so habe ich den Versuch auch mit unvorbehandeltem Gewebe ausgeführt, obwohl dieses, wie schon bemerkt, deutlich sauer reagierte (was, zum Teil wenigstens, von der Wirkung der Lipase herrühren dürfte). Der Versuch fiel in demselben Sinne aus, wenngleich die alkalische Reaktion des „Saftes", wie zu erwarten war, schwächer als sonst erschien.

Da, wie eben bemerkt, die Fettsäuren, die sich aus den Fetten fortwährend neu bilden, die Versuche wohl etwas stören, so habe ich etwas Gewebe mit heißem Alkohol vielmals extrahiert, die so gereinigte Substanz mit Sodalösung behandelt und den Versuch weiter wie oben ausgeführt. Sowohl das „CO_2-Filtrat" als auch die Kontrolle waren nach dem Eindampfen stark alkalisch, das „CO_2-Filtrat" aber viel stärker.

Ich bin geneigt, auf diese Versuche einiges Gewicht zu legen, und zwar besonders deswegen, weil die Lösungen, die ich nach Soda- und Kohlendioxydbehandlung aus dem sonst chemisch intakt gelassenen Gewebe erhielt, sich nicht nur was Alkalinität betrifft, sondern auch sonst dem Pankreassafte ähnlich verhielten. Sie waren wasserklar — zum bemerkenswerten Unterschied von denen,

die kein CO_2 erhalten hatten — und enthielten Eiweiß; ein Versuch mit Kasein ergab auch verdauende Wirkung. Ob diese Wirkung nur den mit CO_2-Behandlung gewonnenen Lösungen zukommt, weiß ich nicht. Freilich sind genauere Versuche hierüber wünschenswert; da es in diesem Zusammenhange auf die Alkaleszenz besonders ankam, sind die Versuche einstweilen darauf beschränkt worden.

Auffallend war es, dass die alkalische Lösung mit Säure kein Gas entwickelte. Das Alkali scheint nicht einfach als Na_2CO_3, sondern in organischer Bindung darin enthalten zu sein.

Um das Resultat dieser Versuche kurz zusammenzufassen: sie lassen es nicht unwahrscheinlich erscheinen, dass das Alkali des Pankreassaftes tatsächlich durch Einwirkung von CO_2 auf eine Alkaliverbindung in den Zellen entsteht.

Damit scheint nun wirklich eine Einrichtung gegeben, die das leisten könnte, was wir zu Anfang dieser Überlegungen verlangt haben: dass Zufuhr von CO_2 zum Blute die Alkalinitätsdifferenz zwischen Blut und Pankreassaft erhöhe. Und zwar wird man nach dem Vorstehenden selbst dann eine merkliche Zunahme dieser Differenz erwarten dürfen, wenn man der Ansicht ist, dass man die Alkalinität des Blutes mit Kohlensäure nicht merklich herabsetzen könne, denn es genügt, wenn die Alkalinität des Saftes zunimmt. Und eben dies müsste der Fall sein, denn mehr CO_2 würde mehr Natriumkarbonat bilden. Wenn wir also annehmen dürfen, dass dieses ganz oder überwiegend nach dem Drüsenlumen zu seinen Weg nimmt, oder doch in solchem Maße, dass der Saft dadurch alkalischer wird, so haben wir was wir brauchen.

Ich glaube, dass es keine Schwierigkeit hat anzunehmen, das in den Zellen gebildete Alkali treibe hauptsächlich dem Lumen des Tubulus zu.

Dass es durch Diffusion dahin komme, wird allerdings nicht leicht anzunehmen sein. Greifen wir einen beliebigen Augenblick der Sekretion heraus. Wir haben fast neutrales Blutplasma und alkalisches Sekret, getrennt durch die Drüsenzelle. Welche Reaktion in ihr herrscht, mag uns gleichgültig sein. Wir führen ihr jetzt CO_2 zu: es entsteht Alkali in ihr. Behalten wir das Konzentrationsgefälle nach der einen und nach der anderen Seite im Auge, so wird es klar, dass das neugebildete Alkali hauptsächlich nach dem Blute zu diffundieren müsste. (Wir wollen die Verhältnisse nicht noch durch besondere Annahmen über die Permeabilitäten komplizieren.) Wenn es doch hauptsächlich nach dem Drüsenlumen zu wandert, so wird man vielleicht an eine aktive Separation denken. Doch will mir scheinen, dass hier die viel einfachere Annahme genügt, das Alkali werde durch den Wasserstrom, der ja während der ganzen Dauer der Sekretion nach dem Lumen zu gerichtet ist,

mitgenommen, fortgeschwemmt. Man würde sich täuschen, wollte man eine Schwierigkeit darin sehen, dass die Energie dieser Strömung sehr gering ist und daher nicht die osmotische Arbeit leisten kann, die zur Erzeugung großer Alkalinitätsdifferenzen notwendig ist. Es ist ja gar nicht die Strömung, die diese Differenz zu erzeugen hat. Die Differenz ist mit der Entstehung des Alkali in der Zelle schon geschaffen; allerdings als Differenz zwischen Zellinhalt und Blutplasma, nicht zwischen Sekret und Blutplasma. Doch wird eine leichte Überlegung zeigen, dass es hierauf an dieser Stelle nicht ankommt. Nämlich so lange nicht, als wir es nur mit der Frage zu tun haben, ob der Alkalinitätsunterschied zwischen Blutplasma und Sekret in der hier skizzierten Weise zustandekommen kann.

Ganz anders, wenn wir nun zu der Frage zurückkehren, von der wir ausgegangen sind. Führen alle diese Überlegungen zu dem Schlusse, um dessenwillen wir sie angestellt haben: dass Zufuhr von CO_2 zum Blute die osmotische Arbeit des Pankreas erhöhen muss?

Da muss nun allerdings zugegeben werden, dass dies nur so lange evident ist, als wir bei der Vorstellung einer aktiven Separationstätigkeit bleiben, bei der Vorstellung, dass das Alkali „abgesondert“ werde Lassen wir diese Vorstellung fallen, wie wir das oben versucht haben, so fällt zwar der Schluss über die osmotische Arbeit nicht, aber er wird nicht mehr ganz überzeugend.

Betrachten wir die Formeln allein, so scheinen sie freilich unsern Schluss ohne weiteres zuzulassen, so dass wir damit die im Versuch beobachtete Abnahme der Saftmenge in einfacher Weise auf die mechanischen Verhältnisse zurückgeführt hätten.

Es lassen sich aber Einwände erheben, so dass die versuchte Erklärung nur als annehmbare Hypothese, aber nicht als überzeugende Ableitung gelten kann.

Man wird nämlich fragen dürfen: ist es denn überhaupt zulässig, die Formel für die Trennungsarbeit anzuwenden, wenn es sich gar nicht um die Trennung präformierter Hydroxylionen handelt, sondern darum, dass sich in der Drüse erst ein neuer Stoff — Natriumkarbonat — bildet und dieser erst durch Hydrolyse und darauffolgende elektrolytische Dissoziation die Hydroxylionen liefert? Ist eine Formel, die an der physikalischen Vorstellung der Separation entwickelt wurde, auch dann anwendbar, wenn in dem Prozess chemische Vorgänge eingehen?

Die Antwort kann insofern nicht zweifelhaft sein, als zur Erzeugung einer Konzentrationsdifferenz der Hydroxylionen unter allen Umständen eine partielle Arbeit von dem in der Formel ausgedrückten Minimalbetrage erforderlich ist; dieser Minimalbetrag ist ja nur vom Anfangs- und Endzustande abhängig, nicht aber von dem Wege, den der Prozess genommen hatte.

Um aber auf die zu erwartende Saftmenge sicher schließen zu können, müssten wir die totale Arbeit der Drüse berechnen. Nun ist allerdings die Konzentrierung der Hydroxylionen die hauptsächliche Sekretionsarbeit des Pankreas, es hat weder große Differenzen des hydrostatischen Druckes zu erzeugen wie die Speicheldrüsen, noch große Differenzen des osmotischen Partialdruckes so gut wie aller gelösten Bestandteile, wie die Niere. Wir könnten daher versucht sein, die aus der Alkalinitätsdifferenz berechnete Arbeit als die gesamte Sekretionsarbeit anzusehen. Dennoch bleiben zwei Bedenken.

Solange wir nicht sicher sind, dass die Membran, die die beiden Lösungen trennt, die Drüsenzellenlage also, nach beendigtem Absonderungsprozesse im selben Zustande wie vorher ist, haben wir kein Recht, bei der Berechnung der Arbeit auf Blutplasma und Sekret allein Rücksicht zu nehmen. Die Zustandsänderung der Membran kann auch mit Arbeit verbunden sein. Und dass dadurch in den Ausdruck für die gesamte Arbeit nicht Posten von entgegengesetztem Vorzeichen eingehen, die das Plus kompensieren, welches aus der Zunahme der Konzentrationsdifferenz resultiert, lässt sich bei der ungenügenden Kenntnis der genaueren Vorgänge wohl kaum mit voller Sicherheit behaupten.

Zweitens haben wir wiederholt betont, dass unsere Formel nur den Minimalbetrag der osmotischen Arbeit ergibt. Den vollen Betrag ergibt sie nur für den idealen Grenzfall des umkehrbaren Prozesses. Die tatsächlich geleistete Arbeit ist also immer größer als ihr Formelwert. Ob sie nun aber bei kleiner Konzentrationsdifferenz der erzeugten Lösungen um denselben Betrag vom Formelwerte abweicht wie bei großer, ob also die Bedingungen der Reversibilität im einen Falle mit derselben Annäherung verwirklicht sind wie im andern, darüber lässt sich wiederum nichts aussagen, wenn es auch nahe liegt, diese Bedingungen gerade bei größerem Konzentrationsunterschied weniger gut verwirklicht zu denken, was eine noch größere Zunahme der Arbeit bedeuten würde.

Man wird jedenfalls zweifeln dürfen, ob die Deutung, die wir für die Abnahme der Saftmenge bei CO_2-Einatmung versucht haben, richtig sei.

Über die physiologische Bedeutung des Einflusses der CO_2-Einatmung auf die Speichelsekretion.

Wir wollen nun die physiologische Bedeutung der besprochenen Wirkungen betrachten. Dass die Speichelsekretion beim Hunde in der angegebenen Weise vom Kohlendioxydgehalt (von der Azidität?)

des Blutes abhängt, fordert zu einer teleologischen Betrachtung auf. Wie in der Einleitung betont wurde, kann der Fall eintreten, dass ein Parallelismus zwischen der Intensität des Gesamtstoffwechsels und der einer besonderen Organfunktion vom Vorteil ist; in diesem Falle wird durch die Einrichtung, dass ein Abbauprodukt des Gesamtstoffwechsels die betreffende Funktion anregt, der gewünschte Regulationsmechanismus gegeben sein. Ein Parallelismus zwischen Stoffwechsel und Speichelsekretion ist nun beim Hunde aus dem Grunde zweckmäßig, weil bei ihm der Speichel dieselbe Bedeutung für die Wärmeabgabe hat, wie beim Menschen der Schweiß[35]). Es ist allbekannt, dass sich der Hund bei körperlicher Arbeit der Wasserverdunstung von der Zungen- und Mundhöhlenschleimhaut bedient, um sich des Überschusses zu entledigen. Bei Steigerung des Stoffwechsels, also etwa bei körperlicher Arbeit, steigt nun der CO_2-Gehalt des Blutes, eventuell (bei Sauerstoffmangel) auch der Milchsäuregehalt, und dies begünstigt durch die Wirkung auf die Speichelsekretion den erwähnten Modus der Wärmeabgabe. Es wäre von Interesse zu untersuchen, ob CO_2 beim Menschen in ähnlicher Weise auf die Schweißsekretion wirkt. Der „kalte Schweiß" der Agonie könnte dann etwa durch asphyktische Anhäufung von CO_2 erklärt werden. Eine solche Wirkung des asphyktischen Blutes ist tatsächlich erwiesen, nur liegt der Angriffspunkt zentral[36]).

Dass in meinen Versuchen die Sekretion durch Pilokarpin erzeugt war, hindert nicht, auf physiologische Verhältnisse Schlüsse zu ziehen.

Starling hebt bei Gelegenheit einer allgemeinen Besprechung der Hormonenwirkung hervor, dass wir zwischen Reizstoffen, die normalerweise im Organismus entstehen, und solchen, die pharmakologisch wirksam sind, keinen prinzipiellen Unterschied machen können. Wir haben also keinen Grund anzunehmen, dass wir mit solchen Stoffen unphysiologische Verhältnisse erzeugten. Die geltenden Anschauungen über den nervösen Mechanismus der Speichelsekretion schließen nicht aus, dass pilokarpinähnlich wirkende Stoffe gelegentlich im Organismus erzeugt würden, noch weniger, dass solche in früheren Stadien der Phylogenese erzeugt wurden; d. h. dass die Reaktion der Drüse auf Pilokarpin der Überrest einer einst physiologisch wichtigen, jetzt vielleicht ganz funktionslos gewordenen Einrichtung wäre. Ich möchte dies nur als möglich, nicht als wahrscheinlich hinstellen. Es handelt sich nämlich hier nicht genau

35) Die verdauende Funktion des Speichels tritt ja bei den Fleischfressern in den Hintergrund. S. bei F. N. Schulz, in Oppenheimer's Handbuch der Biochemie. 3. Bd., 1. Teil, S. 38.

36) S. bei Metzner in Nagel's Handbuch. Bd. 2, S. 414.

darum, dass sich ein chemischer Erregungsmodus gegen einen nervösen im Laufe der Phylogenese verschoben habe. Einen solchen Prozess müssen wir allerdings mit Starling als wahrscheinlich annehmen, d. h. wir müssen uns vorstellen, dass mit der immer höhern Entwickelung des Nervensystems die nervöse Korrelation der Organe in immer größerem Umfange die Stelle der chemischen einnahm. Hier handelt es sich aber deswegen nicht genau um dieses, weil die Pilokarpinwirkung kein Beispiel für den rein chemischen Erregungsmodus ist, sofern wir den Angriffspunkt des Alkaloids in die Nervenendigungen und nicht in die Drüsenzellen selbst verlegen. Die Wirkung ist an das Nervensystem gebunden und so ist es nicht leicht wahrscheinlich zu machen, dass, sobald sekretorische Nerven einmal entwickelt waren, die Sekretion erst durch direkte Reizung der peripherischen Nervenendigungen erregt worden sei und dass später erst das Zentralnervensystem ins Spiel gekommen wäre. Doch bleibt eine solche Vorstellung, wie gesagt, immerhin möglich. Wie dem auch sei: wichtiger als diese Überlegungen ist für uns die Tatsache, dass sich die Pilokarpinsekretion der Chordasekretion ganz ähnlich verhält. Während maximaler Pilokarpinsekretion hat Chordareizung kaum einen Erfolg[37]). Bei beiden Arten der Reizung sind es eben die Nervenendigungen, von denen der Reiz den Drüsenzellen zuläuft. Ob die Endigungen von ihren Nervenfasern aus erregt werden oder irgendwie direkt, wird für den Erregungszustand und somit für die Funktionsweise der Zellen gleichgültig sein. Tatsächlich zeigt ja auch das Sekret die gleichen Eigenschaften. Auch die Blutgefäße der Drüse verhalten sich gleich; Pilokarpin erzeugt starke Erweiterung ebenso wie Chordareizung. Dass es im zeitlichen Verlaufe der Sekretion Unterschiede geben kann, wie eingangs erwähnt, hat hier natürlich nichts zu sagen. —

Eine teleologische Deutung für die beim Pankreas beobachtete Hemmungswirkung des Kohlendioxyds kann ich nicht geben; dies scheint auch nicht nötig, da sich diese Wirkung, wie wir gesehen haben, aus rein mechanischen Verhältnissen verständlich machen lässt.

Die Tatsache ist aber aus dem Grunde bemerkenswert, weil sie eine neue Erklärung für den Erfahrungssatz gibt, dass körperliche Ruhe für den normalen Ablauf der Verdauung von Vorteil ist. Man denkt ja dabei gewöhnlich wohl an eine „Ableitung“ zu den Muskeln. Es käme also hinzu, dass bei körperlicher Arbeit der CO_2-Gehalt des Blutes steigt, wodurch die Absonderung des Pankreassaftes gehemmt wird.

37) Schäfer's Text Book 1, p. 514.